

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 849**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09786064 .7**

96 Fecha de presentación: **20.07.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2324013**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54

Título: **Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y usos de los mismos**

30

Prioridad:

21.07.2008 US 82482

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73

Titular/es:

**PURDUE PHARMA LP (50.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US y
SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)**

72

Inventor/es:

**YAO, JIANGCHAO;
WHITEHEAD, JOHN, W., F.;;
TSUNO, NAOKI y
FUCHINO, KOUKI**

74

Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 393 849 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 puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y usos de los mismos

5 **1. Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y a compuestos para su uso con el fin de tratar o prevenir una condición, tal como el dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, a un animal que lo necesite.

2. Antecedentes de la invención

15 [0002] El dolor crónico contribuye de forma importante a la discapacidad y es la causa de mucho sufrimiento. El tratamiento satisfactorio del dolor severo y crónico es un objetivo principal de los médicos, siendo los analgésicos opioides los fármacos preferidos para lograr dicho objetivo.

20 [0003] Hasta hace poco, había evidencias de tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (CNS), presentando cada clase subtipos de receptor. Estas clases de receptores se conocen como μ , κ y δ . Como los opiáceos presentan una alta afinidad para estos receptores aunque sin ser endógenos para el cuerpo, posteriormente se realizaron investigaciones para identificar y aislar los ligandos endógenos para estos receptores. Estos ligandos se identificaron como encefalinas, endorfinas y dinorfinas.

25 [0004] Experimentos recientes han conducido a la identificación de un ADNc que codifica un receptor del tipo receptor opioide (ORL-1) con un alto grado de homología con las clases conocidas de receptores. El receptor ORL-1 se clasificó como receptor opioide basándose únicamente en motivos estructurales, ya que el receptor no presentaba homología farmacológica. Inicialmente se demostró que ligandos no selectivos que presentaban una alta afinidad para receptores μ , κ y δ tenían una baja afinidad para el receptor ORL-1. Esta característica, junto con el hecho de que todavía no se había descubierto un ligando endógeno, derivó en la expresión "receptor huérfano".

30 [0005] Investigaciones subsiguientes condujeron al aislamiento y la estructura del ligando endógeno del receptor ORL-1 (es decir, la nociceptina). Este ligando es un péptido de diecisiete aminoácidos similar estructuralmente a miembros de la familia peptídica de los opioides.

35 [0006] El descubrimiento del receptor ORL-1 presenta una oportunidad en el descubrimiento de los fármacos para compuestos novedosos que se pueden administrar para el tratamiento del dolor u otros síndromes modulados por este receptor.

40 [0007] La publicación Internacional PCT N.º WO 99/46260 A1 describe derivados de quinoxalinona como inhibidores de la proteína quinasa C.

[0008] La publicación Internacional PCT N.º WO 99/50254 A1 describe derivados de quinoxalinona como inhibidores de la serina proteasa.

45 [0009] La publicación Internacional PCT N.º WO 01/90102 A2 describe 6-heterocicliil-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalinas para ser utilizadas como herbicidas.

[0010] La publicación Internacional PCT N.º WO 2003/062234 A1 describe derivados de quinoxalina para su uso en el remedio de enfermedades en las cuales participa la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

[0011] La solicitud de patente publicada N.º US 2005/0256000 de Schaper *et al.* describe derivados de quinoxalin-2-ona para su uso como protectores para plantas.

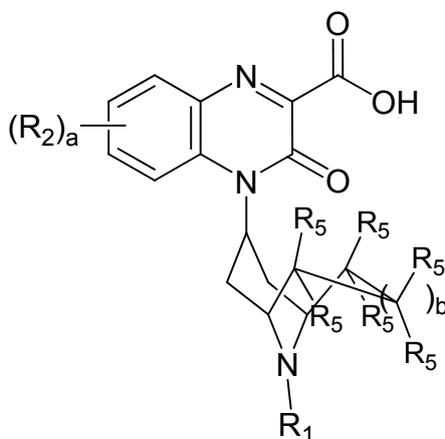
50 [0012] La publicación Internacional PCT N.º WO 2005/028451 A1 describe derivados de tetrahydroquinoxalina para su uso como agonistas del receptor M2 de acetilcolina.

[0013] La publicación Internacional PCT N.º WO 2009/027820 A2 describe compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida para su uso en el tratamiento o prevención, *por ejemplo*, del dolor.

60 [0014] La mención de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe considerarse en el sentido de admitir que dicha referencia constituye técnica anterior con respecto a la presente solicitud.

Sumario de la invención

- 5 **[0015]** Un objetivo de la invención es proporcionar nuevos compuestos que presenten afinidad para el receptor ORL-1.
- [0016]** En ciertas realizaciones de la invención, dichos compuestos nuevos presentan actividad agonista en el receptor ORL-1.
- 10 **[0017]** En ciertas realizaciones de la invención, dichos compuestos nuevos presentan actividad agonista parcial en el receptor ORL-1.
- [0018]** En ciertas otras realizaciones de la invención, dichos compuestos nuevos presentan actividad antagonista en el receptor ORL-1.
- 15 **[0019]** En ciertas realizaciones de la invención, dichos compuestos nuevos presentan afinidad para el receptor ORL-1, y además para uno o más de los receptores μ , κ ó δ . En una realización particular, un compuesto nuevo de la invención presenta afinidad tanto para el receptor ORL-1 como para el receptor μ . En otra realización, un compuesto nuevo de la invención actúa como un agonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otra realización, un compuesto nuevo de la invención actúa como un agonista parcial del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otra realización, un compuesto nuevo de la invención actúa como un agonista parcial del receptor ORL-1 y como un antagonista del receptor μ . En otra realización, un compuesto nuevo de la invención actúa como un antagonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ .
- 20 **[0020]** Ciertos compuestos nuevos de la invención se pueden usar para tratar un animal que padece dolor crónico o agudo.
- 25 **[0021]** Es un objetivo adicional de la invención proporcionar compuestos para su uso en el tratamiento de dolor agudo o crónico en un animal, administrando uno o más Compuestos de Piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención, a un animal que necesita dicho tratamiento. En ciertas realizaciones, dichos nuevos compuestos de Piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tratan de manera efectiva el dolor agudo o crónico en el animal, al mismo tiempo que producen efectos secundarios en un menor número o reducidos al compararse con compuestos previamente disponibles. Por ejemplo, los compuestos de Piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **358**, **361**, y **362** poseen de manera sorprendente y deseable efectos secundarios conductuales anormales reducidos, tales como sedación, hiperactividad y/o hipoactividad reducidas. Adicionalmente y de manera sorprendente, el compuesto de Piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** posee efectos secundarios cardiovasculares reducidos. Estos efectos secundarios se determinaron utilizando métodos conocidos: un ensayo hERG (gen humano éter a-go-go) *in vitro* tal como se da a conocer en Z. Zhou et al., "Properties of HERG Channels Stably Expressed in HEK 293 Células Studied at Physiological Temperature", *Biophysical J.* 74:230-241 (1998); y APD (duración del potencial de acción) en fibras de purkinje de cobayas según se da a conocer en J.A. Hey, "The Guinea Pig Model for Assessing Cardiotoxic Proclivities of Second Generation Antihistamines", *Arzneimittelforschung* 46(8):834-837 (1996).
- 30 **[0022]** La invención abarca compuestos de Fórmula (I):
- 35
- 40



(I)

45 o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos donde:

cada R_2 se selecciona independientemente de -halo;

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

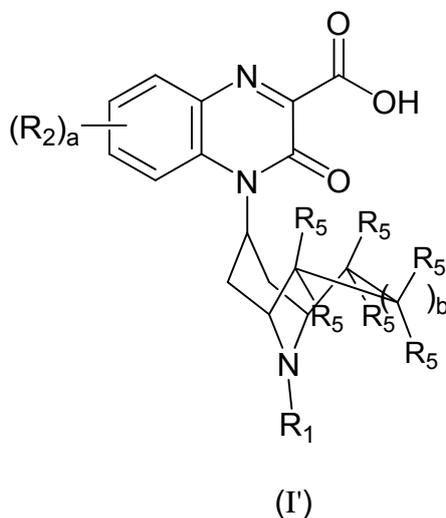
b es un entero seleccionado de 0 ó 1;

cada R_5 se selecciona independientemente de -H, -OH, -alquilo(C_1-C_3), -C(halo)₃, o -halo;

R_1 es -cicloalquilo(C_9-C_{14}) o -bicicloalquilo(C_9-C_{14}); y

cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I, X_1 en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en sal, solvato, estereoisómero radiomarcado, enantiómero, diastereómeros, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero farmacéuticamente aceptables.

[0023] La invención también abarca compuestos de Fórmula (I):



o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde:

cada R_2 se selecciona independientemente de -halo;

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

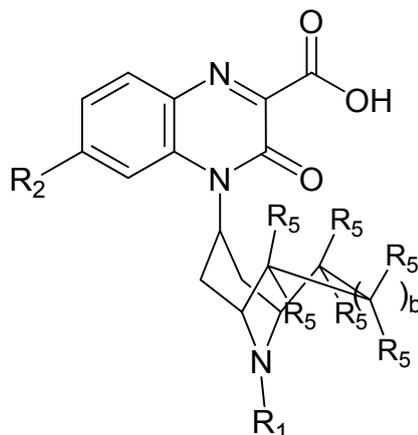
b es un entero seleccionado de 0 ó 1;

cada R_5 se selecciona independientemente de -H, -OH, -alquilo(C_1-C_3), -C(halo)₃, o -halo;

R_1 es -cicloalquilo(C_9-C_{14}) o -bicicloalquilo(C_9-C_{14}), cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_3 independientemente seleccionados; el cual está sustituido con el 1, 2 ó

cada R_3 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_6), y X_1 .

[0024] La invención también abarca compuestos de Fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R₁, R₂, R₅, y b se encuentran definidos anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de Fórmulas (I) o (I').

[0025] Un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I') o Fórmula (II) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (un "Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida") es útil, por ejemplo, como analgésico, antiinflamatorio, diurético, agente anestésico, agente neuroprotector, antihipertensivo, un agente ansiolítico, un agente para el control del apetito, regulador del oído, antitusivo, antiasmático, 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, antidepresivo, agente para tratar la pérdida de memoria debida a la enfermedad de Alzheimer y/u otras demencias, antiepiléptico, anticonvulsivante, agente para tratar la abstinencia del alcohol, agente para tratar la abstinencia de droga(s) adictiva(s), agente para controlar el equilibrio hídrico, agente para controlar la excreción de sodio, y/o agente para controlar trastorno(s) de la presión sanguínea arterial.

[0026] Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida es útil para tratar y/o prevenir el dolor, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, abuso de drogas, un trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, o Parkinsonismo (siendo cada una de ellas una "Condición") en un animal.

[0027] La invención se refiere además a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal.

[0028] La invención se refiere además a compuestos para su uso en el tratamiento de una Condición, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, a un animal que lo necesite.

[0029] La invención se refiere además a compuestos para su uso en la prevención de una Condición, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, a un animal que lo necesite.

[0030] La invención se refiere además al uso de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, por ejemplo de Fórmulas (I), (I') y/o (II), para la elaboración de un medicamento útil para tratar una Condición.

[0031] La invención se refiere además al uso de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, por ejemplo de Fórmulas (I), (I') y/o (II), para la elaboración de un medicamento útil para prevenir una Condición.

[0032] La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para inhibir la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad, inhibidora de la función del receptor de ORL-1, de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida.

[0033] La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para activar la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprenden hacer entrar 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 puenteada, de tipo quinoxalina sustituida.

5 **[0034]** La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para preparar compuestos de Piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida y/o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichos métodos se ilustran en los esquemas de síntesis y en los ejemplos del presente documento.

10 **[0035]** La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para preparar una composición, que comprenden la etapa de mezclar un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 **[0036]** La invención se refiere todavía adicionalmente a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida.

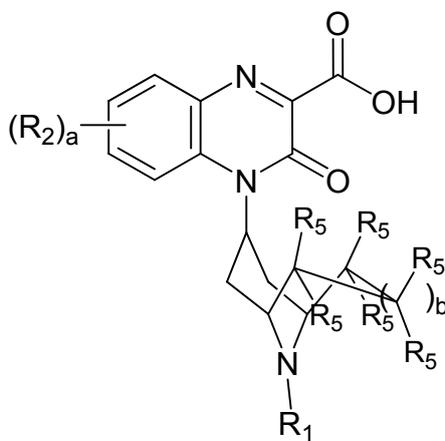
[0037] La invención también proporciona intermedios novedosos para ser utilizados en la preparación de compuestos de Piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida.

20 **[0038]** La invención se puede entender más completamente en referencia a la descripción detallada y los ejemplos ilustrativos siguientes, los cuales pretenden ejemplificar realizaciones no limitativas de la invención. Otros objetivos y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada de la misma.

4. Descripción detallada de la invención

25 4.1 Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de Fórmula (I)

[0039] Tal como se ha mencionado anteriormente, la invención abarca compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I):



(I)

30

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R_1 , R_2 , R_5 , a , y b se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I).

35 **[0040]** En una realización, R_1 es -cicloalquilo(C_9-C_{14}).

[0041] En otra realización, R_1 es -cicloalquilo($C_{11}-C_{14}$).

40 **[0042]** En otra realización, R_1 es -cicloalquilo(C_{11}).

[0043] En otra realización, R_1 es -cicloalquilo(C_{12}).

[0044] En otra realización, R_1 es -cicloalquilo(C_{13}).

45 **[0045]** En otra realización, R_1 es -cicloalquilo(C_{14}).

[0046] En otra realización, R₁ es -bicicloalquilo(C₁₀-C₁₄).

[0047] En otra realización, R₁ es -indanilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, -perhidronaftalenilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.2.2]decilo, biciclo[4.3.1]-decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, biciclo[4.3.2]undecilo, o biciclo[4.3.3]dodecilo.

[0048] En otra realización, R₁ es biciclo[3.3.1]nonilo.

[0049] En otra realización, R₁ no es 1-biciclo[3.3.1]nonilo, cuando R₁ está unido a 9-azabiciclo[3.3.1]nonan-1-ilo.

[0050] En otra realización, R₁ no es 9-biciclo[3.3.1]nonilo, cuando R₁ está unido a 9-azabiciclo[3.3.1]nonan-1-ilo.

[0051] En otra realización, R₁ no es 9-biciclo[3.3.1]nonilo, cuando R₁ está unido a 8-azabiciclo[3.2.1]octan-1-ilo.

[0052] En otra realización, R₁ es 2-biciclo[3.3.1]nonilo, ó 3-biciclo[3.3.1]nonilo.

[0053] En otra realización, R₁ no es 9-biciclo[3.3.1]nonilo.

[0054] En otra realización, R₁ no es 1-biciclo[3.3.1]nonilo.

[0055] En otra realización, R₁ es -cicloalquilo(C₁₁-C₁₄) o -bicicloalquilo(C₁₀-C₁₄).

[0056] En otra realización, R₁ es 1-biciclo[3.3.1]nonilo, 2-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-biciclo[3.3.1]nonilo, o -bicicloalquilo(C₁₀-C₁₄)

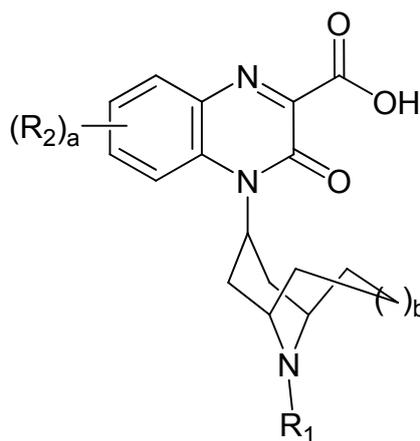
[0057] En otra realización, R₁ es 1-biciclo[3.3.1]nonilo, 2-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-biciclo[3.3.1]nonilo, o -cicloalquilo(C₁₁-C₁₄).

[0058] En otra realización, R₁ es -cicloalquilo(C₁₁-C₁₄), 1-biciclo[3.3.1]nonilo, 2-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-biciclo[3.3.1]nonilo, o -bicicloalquilo(C₁₀-C₁₄).

[0059] En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₃), -C(halo)₃, o -halo.

[0060] En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -H, -CH₃, -CF₃, o -F.

[0061] En otra realización, cada R₅ es -H, es decir, el compuesto de piperidina puentada de tipo quinoxalina sustituida es un compuesto de Fórmula (IA):



(IA)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde R₁, R₂, a, y b están definidos anteriormente para los compuestos de piperidina puentada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I).

[0062] En otra realización, a es un entero seleccionado de entre 0 ó 1.

[0063] En otra realización, R₂ es -halo.

[0064] En otra realización, R₂ es -F.

[0065] En otra realización, a es 0.

5

[0066] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *endo*- o *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

10

[0067] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *endo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

15

[0068] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

[0069] En otra realización, R₁ es -cicloalquilo(C₉-C₁₂) o -bicicloalquilo(C₉-C₁₂).

20

[0070] En otra realización, R₁ es -bicicloalquilo(C₉-C₁₂).

[0071] En otra realización, R₁ está en la conformación *endo*- o *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

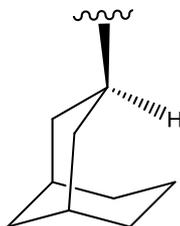
25

[0072] En otra realización, R₁ está en la conformación *endo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

[0073] En otra realización, R₁ está en la conformación *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

[0074] En otra realización, R₁ es:

30



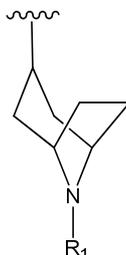
[0075] En otra realización, R₁ es -cicloalquilo(C₉-C₁₂).

35

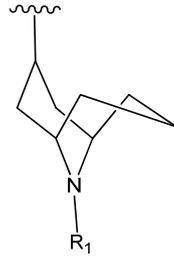
[0076] En otra realización, R₁ es -cicloundecilo.

[0077] En otra realización, b es 0, por ejemplo, para un compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, donde cada R₅ es -H, la piperidina puenteada es:

40

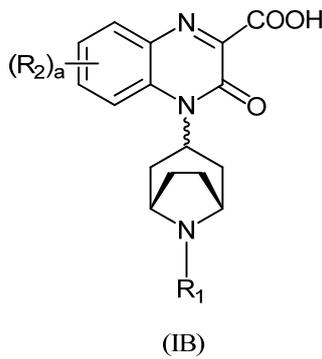


[0078] En otra realización, b es 1, por ejemplo, para un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida donde cada R₅ es -H, la piperidina puenteada es:



[0079] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IB):

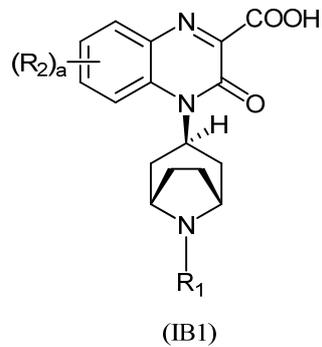
5



en donde R_1 , R_2 , y a son como se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I).

10

[0080] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IB1):

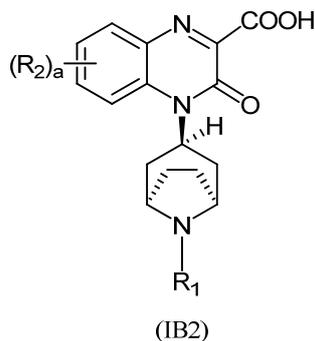


15

es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IB) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

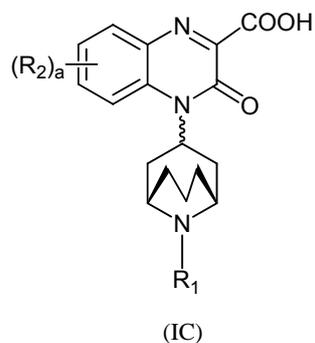
20

[0081] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IB2):



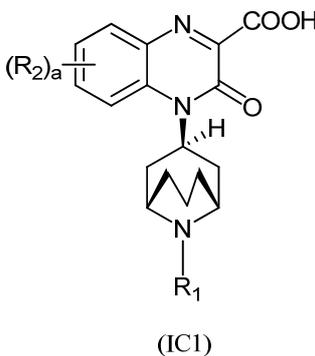
es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IB) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

[0082] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IC):



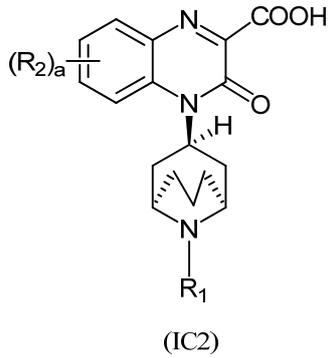
en donde R₁, R₂, y a son como se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I).

[0083] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IC1):



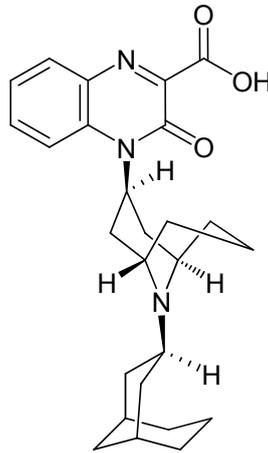
es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IC) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

[0084] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IC2):



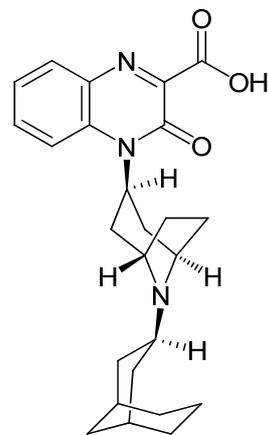
es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IC) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

[0085] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



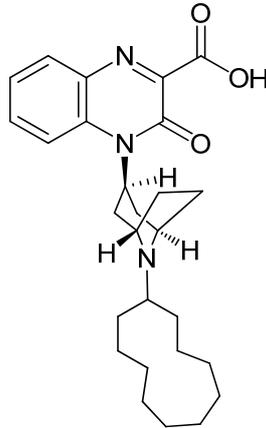
10 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0086] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



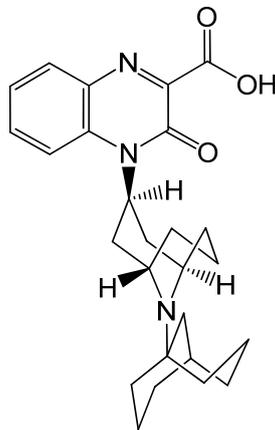
15 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **[0087]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

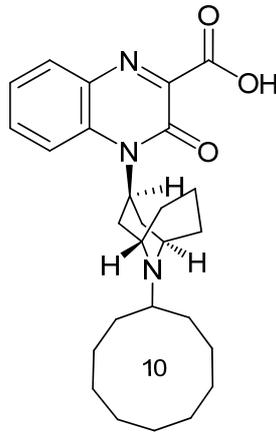
- 5 **[0088]** En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un hidrato.
- [0089]** En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 **[0090]** En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico, una sal sulfato, una sal de ácido fosfórico, o una sal clorhidrato.
- [0091]** En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico, una sal sulfato, o una sal de ácido fosfórico.
- 15 **[0092]** En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico.
- [0093]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es:



20

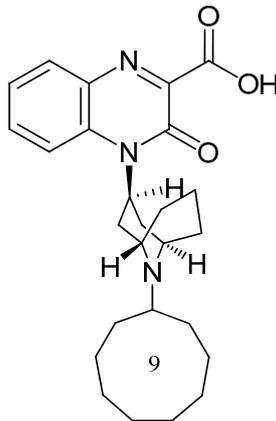
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- [0094]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es:



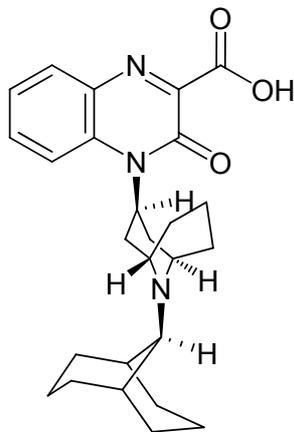
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **[0095]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es:



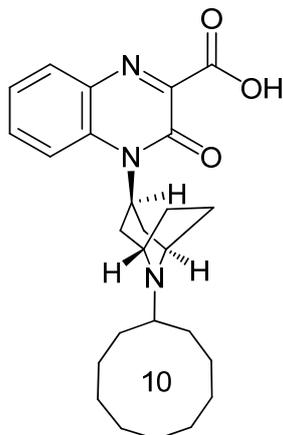
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **[0096]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es:



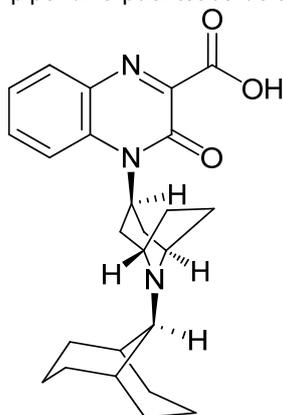
15 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0097] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es:



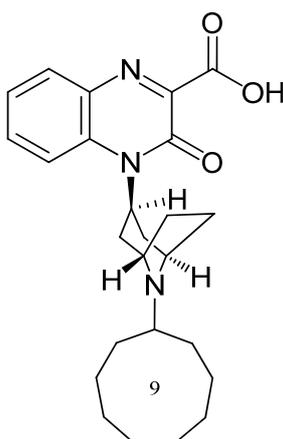
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 **[0098]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es:



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 **[0099]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es:



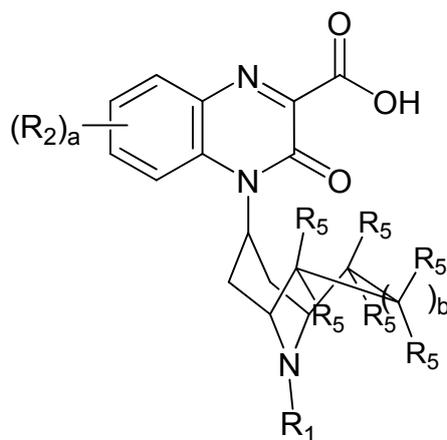
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 **[0100]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es ácido 4-(9-(biciclo[3.3.1]nonan-1-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-(9-ciclodecil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-(9-ciclononil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-(9-(biciclo[3.3.1]nonan-9-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-(8-ciclodecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-(8-(biciclo[3.3.1]nonan-9-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-(8-ciclononil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico.

[0101] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida no es ácido 4-((*endo*)-9-(biciclo[3.3.1]nonan-1-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-((*endo*)-9-ciclodecil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-((*endo*)-9-ciclononil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-((*endo*)-9-((*exo*)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-((*endo*)-8-ciclodecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-((*endo*)-8-((*exo*)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico o ácido 4-((*endo*)-8-ciclononil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico.

10 4.2 Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de Fórmula (I')

[0102] Como se ha mencionado anteriormente, la invención abarca compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'):



(I')

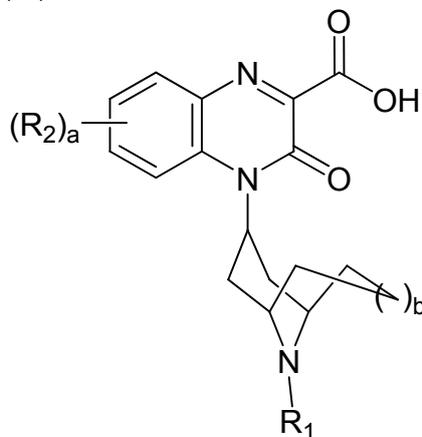
15

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R₁, R₂, R₅, a, y b están definidos anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I').

20 [0103] En una realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₃), -C(halo)₃, o -halo.

[0104] En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -H, -CH₃, -CF₃, o -F.

25 [0105] En otra realización, cada R₅ es -H, es decir, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es un compuesto de Fórmula (I'A):



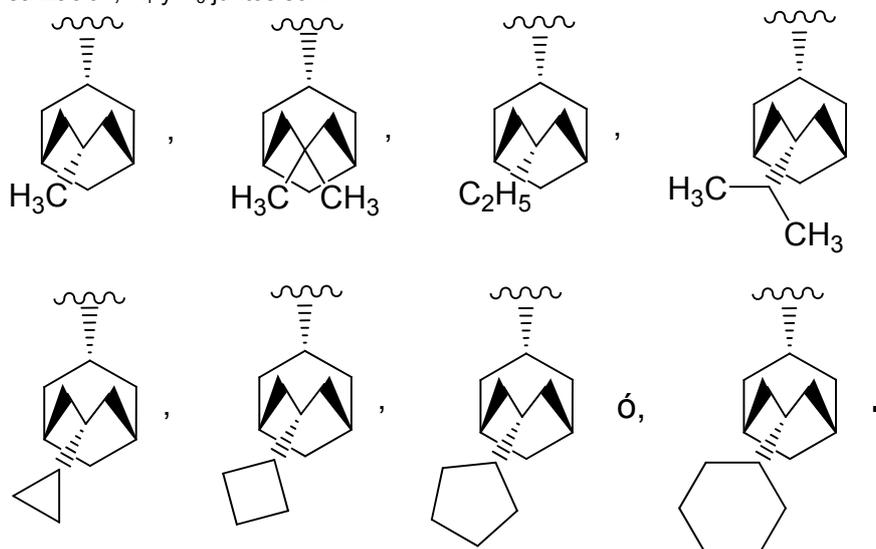
(I'A)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde R₁, R₂, a, y b están definidos anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de Fórmula (I').

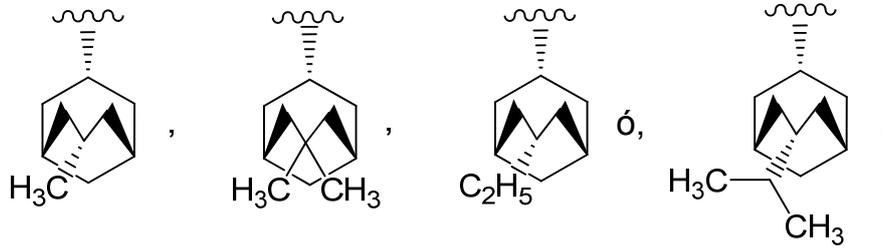
- 5 [0106] En otra realización, a es un entero seleccionado de 0 ó 1.
- [0107] En otra realización, R₂ es -halo.
- [0108] En otra realización, R₂ es -F.
- 10 [0109] En otra realización, a es 0.
- [0110] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *endo*- o *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- 15 [0111] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *endo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- 20 [0112] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- [0113] En otra realización, R₁ es -cicloalquilo(C₉-C₁₂) o -bicicloalquilo(C₉-C₁₂).
- 25 [0114] En otra realización, R₁ es -bicicloalquilo(C₉-C_{1a}).
- [0115] En otra realización, R₁ es biciclo[3.3.1]nonilo.
- 30 [0116] En otra realización, R₁ es 1-biciclo[3.3.1]nonilo, 2-biciclo[3.3.1]nonilo, ó 3-biciclo[3.3.1]nonilo.
- [0117] En otra realización, R₁ está en la conformación *endo*- o *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- 35 [0118] En otra realización, R₁ está en la conformación *endo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- [0119] En otra realización, R₁ está en la conformación *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- [0120] En otra realización, existen tres grupos R₃ seleccionados de manera independiente.
- 40 [0121] En otra realización, existen dos grupos R₃ seleccionados de manera independiente.
- [0122] En otra realización, existe un grupo R₃.
- 45 [0123] En otra realización, cada grupo R₃ es metilo.
- [0124] En otra realización, existen tres grupos R₃ y cada grupo R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -cicloalquilo(C₃-C₆).
- 50 [0125] En otra realización, existen dos grupos R₃ y cada grupo R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -cicloalquilo(C₃-C₆).
- [0126] En otra realización, existe un grupo R₃ el cual es -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), o -cicloalquilo(C₃-C₆).
- 55 [0127] En otra realización, existen tres grupos R₃ y cada grupo R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), y -alquino(C₂-C₆).
- [0128] En otra realización, existen dos grupos R₃ y cada grupo R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), y -alquino(C₂-C₆).
- 60 [0129] En otra realización, existe un grupo R₃ el cual es -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), o -alquino(C₂-C₆).

- 5 [0130] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4) y -cicloalquilo(C_3-C_6).
- [0131] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4) y -cicloalquilo(C_3-C_6).
- [0132] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -alquilo(C_1-C_4) o -cicloalquilo(C_3-C_6).
- 10 [0133] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- 15 [0134] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- [0135] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- 20 [0136] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -tert-butilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- [0137] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -sec-butilo, -iso-butilo, y -tert-butilo.
- 25 [0138] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -iso-butilo, y -tert-butilo.
- [0139] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -iso-propilo, -iso-butilo, y -tert-butilo.
- 30 [0140] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo y -etilo.
- [0141] En otra realización, existen tres grupos R_3 cada uno de los cuales es -metilo.
- 35 [0142] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- [0143] En otra realización, existen tres grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- 40 [0144] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- 45 [0145] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- [0146] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- 50 [0147] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -tert-butilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- [0148] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -sec-butilo, -iso-butilo, y -tert-butilo.
- 55 [0149] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -iso-butilo, y -tert-butilo.
- 60 [0150] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo, -etilo, -iso-propilo, -iso-butilo, y -tert-butilo.

- [0151] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -metilo y -etilo.
- [0152] En otra realización, existen dos grupos R_3 cada uno de los cuales es -metilo.
- [0153] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- [0154] En otra realización, existen dos grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de -ciclobutilo, -ciclopentilo, y -ciclohexilo.
- [0155] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, o -ciclohexilo.
- [0156] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, o -ciclohexilo.
- [0157] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, o -ciclohexilo.
- [0158] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -metilo, -etilo, -tert-butilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, o -ciclohexilo.
- [0159] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -sec-butilo, -iso-butilo, o -tert-butilo.
- [0160] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -metilo, -etilo, -n-propilo, -iso-propilo, -n-butilo, -iso-butilo, o -tert-butilo.
- [0161] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -metilo, -etilo, -iso-propilo, -iso-butilo, o -tert-butilo.
- [0162] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, o -ciclohexilo.
- [0163] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -ciclobutilo, -ciclopentilo, o -ciclohexilo.
- [0164] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -etilo.
- [0165] En otra realización, existe un grupo R_3 el cual es -metilo.
- [0166] En otra realización, el átomo de carbono del grupo R_1 que está unido al átomo de nitrógeno de la piperidina puenteada no está sustituido por un grupo R_3 .
- [0167] En otra realización, R_1 y R_3 juntos son:

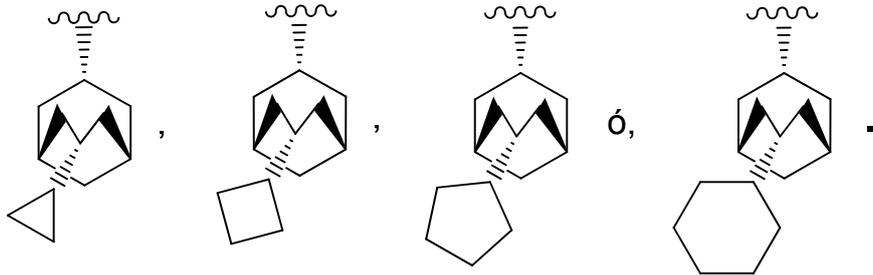


[0168] En otra realización, R₁ y R₃ juntos son:

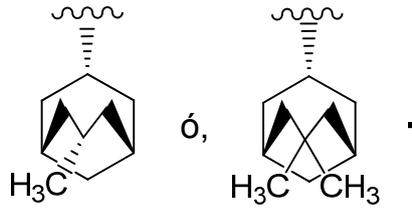


5

[0169] En otra realización, R₁ y R₃ juntos son:

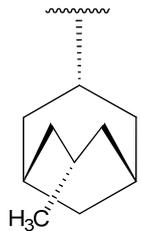


[0170] En otra realización, R₁ y R₃ juntos son:



10

[0171] En otra realización, R₁ y R₃ juntos son:



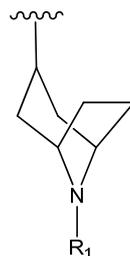
15

[0172] En otra realización, R₁ es -cicloalquilo(C₉-C₁₂).

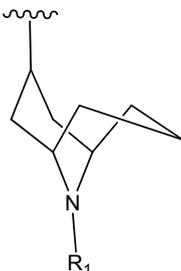
[0173] En otra realización, R₁ es -cicoundecilo.

20

[0174] En otra realización, b es 0, por ejemplo, para un compuesto de piperidina puentada de tipo quinoxalina sustituida donde cada R₅ es -H, la piperidina puentada es:

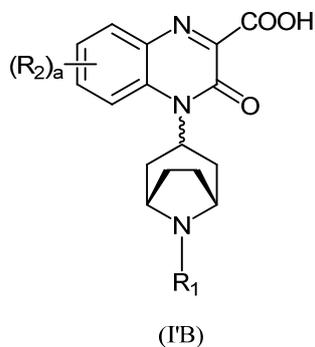


[0175] En otra realización, b es 1, por ejemplo, para un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida donde cada R₅ es -H, la piperidina puenteada es:



5

[0176] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'A) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'B):

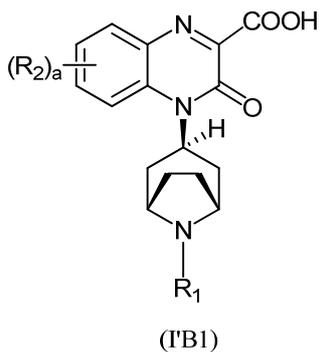


10

en donde R₁, R₂, y a son como se ha definido anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I').

[0177] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'A) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'B1):

15

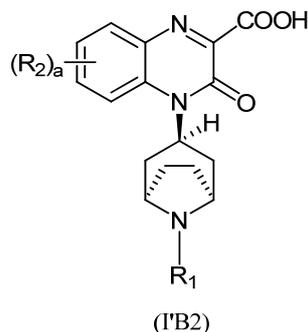


20

es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'B) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

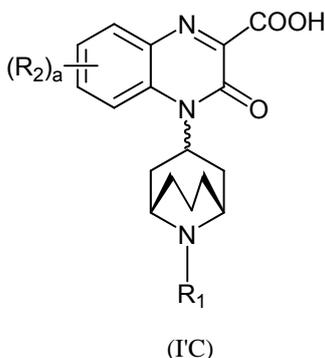
[0178] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'A) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'B2):

25



5 es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'B) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

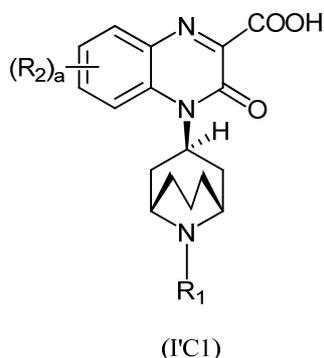
[0179] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'A) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'C):



10

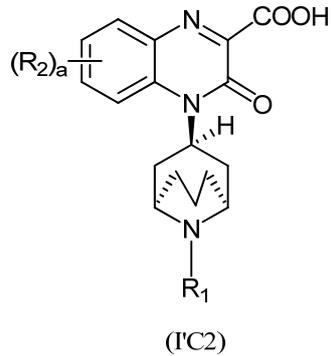
en donde R₁, R₂, y a son como se ha definido anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I').

15 [0180] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'A) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'C1):



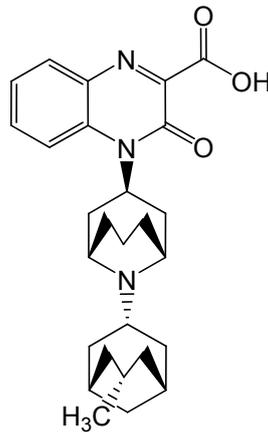
20 es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'C) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

25 [0181] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'A) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'C2):



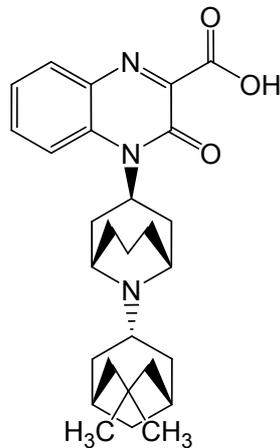
es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (I'C) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

[0182] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



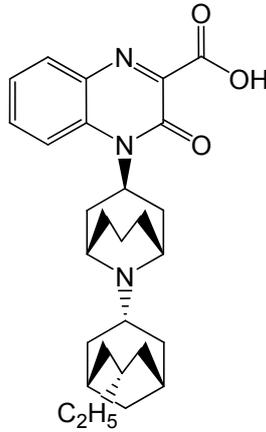
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0183] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



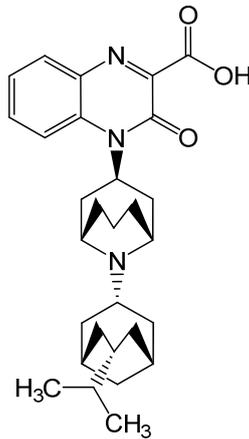
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0184] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



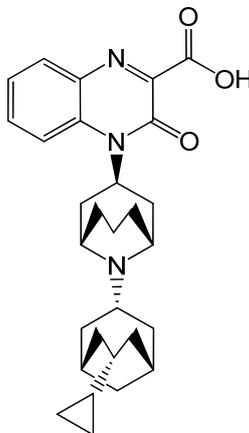
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **[0185]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



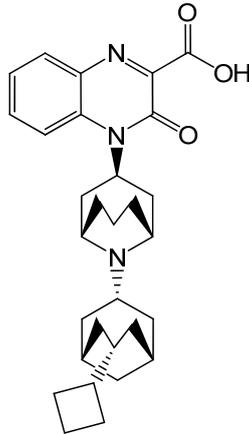
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **[0186]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



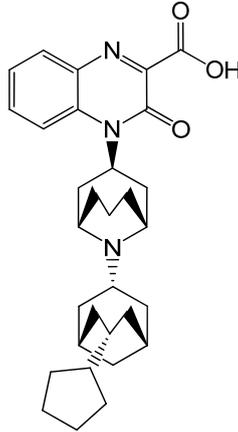
15 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0187] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



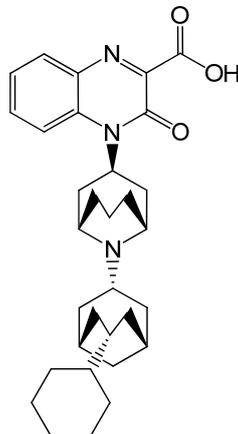
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **[0188]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **[0189]** En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida es:



15 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0190] En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un hidrato.

[0191] En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.

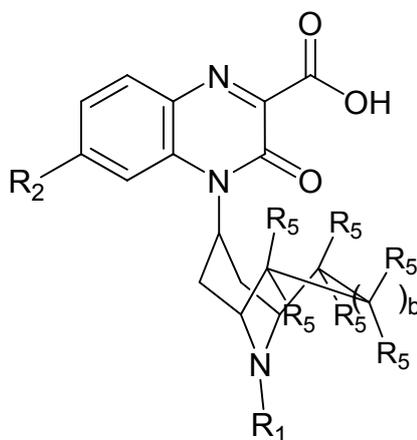
[0192] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico, una sal sulfato, una sal de ácido fosfórico, o una sal clorhidrato.

5 [0193] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico, una sal sulfato, o una sal de ácido fosfórico.

[0194] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico.

10 **4.3 Compuestos de piperidina puenteadas, de tipo quinoxalina sustituida, de Fórmula (II)**

[0195] Tal como se ha mencionado anteriormente, la invención abarca compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (II):



(II)

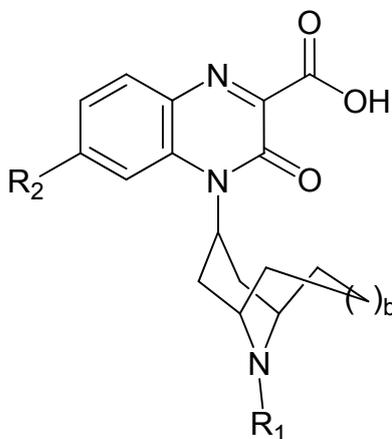
15

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R₁, R₂, R₅, y b están definidos anteriormente para los compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de Fórmulas (I) o (I').

20 [0196] En una realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₃), -C(halo)₃, o -halo.

[0197] En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -H, -CH₃, -CF₃, o -F.

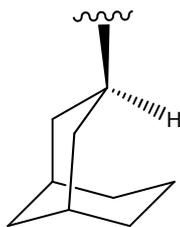
25 [0198] En otra realización, cada R₅ es -H, es decir, el compuesto de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida es un compuesto de Fórmula (IIA):



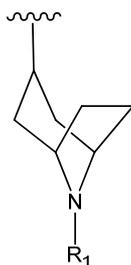
(IIA)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde R_1 , R_2 , y b se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (II).

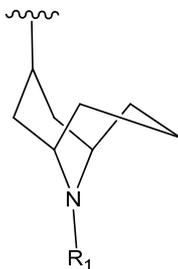
- 5
- [0199] En otra realización, R_2 es -halo.
- [0200] En otra realización, R_2 es -F.
- 10
- [0201] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *endo*- o *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- 15
- [0202] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *endo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- 20
- [0203] En otra realización, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida está en la conformación *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- [0204] En otra realización, R_1 es -cicloalquilo(C_9-C_{12}) o -bicicloalquilo(C_9-C_{12}).
- [0205] En otra realización, R_1 es -bicicloalquilo(C_9-C_{12}).
- 25
- [0206] En otra realización, R_1 es biciclo[3.3.1]nonilo.
- [0207] En otra realización, R_1 es 1-biciclo[3.3.1]nonilo, 2-biciclo[3.3.1]nonilo, ó 3-biciclo[3.3.1]nonilo.
- [0208] En otra realización, R_1 no es 9-biciclo[3.3.1]nonilo.
- 30
- [0209] En otra realización, R_1 está en la conformación *endo*- o *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- [0210] En otra realización, R_1 está en la conformación *endo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- 35
- [0211] En otra realización, R_1 está en la conformación *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.
- [0212] En otra realización, R_1 es:



- 40
- [0213] En otra realización, R_1 es -cicloalquilo(C_9-C_{12}).
- [0214] En otra realización, R_1 es -cicloundecilo.
- 45
- [0215] En otra realización, b es 0, *por ejemplo*, para un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida donde cada R_5 es -H, la piperidina puenteada es:

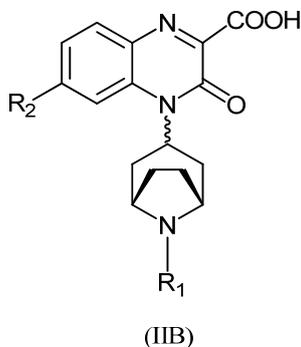


[0216] En otra realización, b es 1, *por ejemplo*, para un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida donde cada R₅ es -H, la piperidina puenteada es:



5

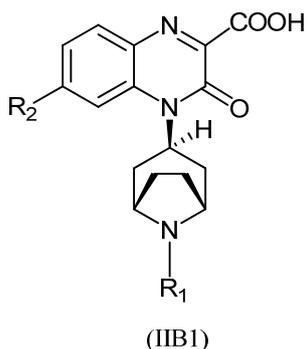
[0217] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIB):



10

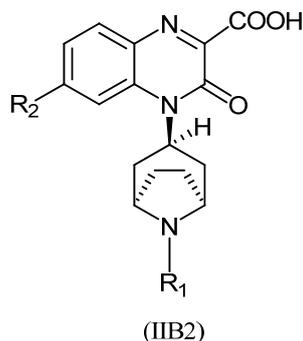
en donde R₁ y R₂ son como se ha definido anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (II).

15 [0218] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIB1):



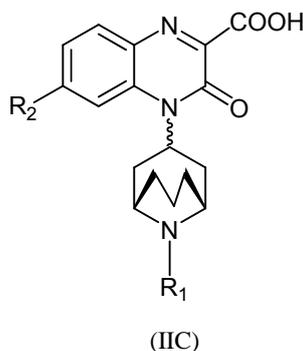
20 *es decir*, un Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIB) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

25 [0219] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIB2):



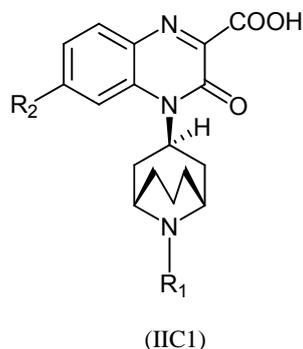
es decir, un Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIB) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *exo-* con respecto al puente (-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

[0220] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIA) es un Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIC):



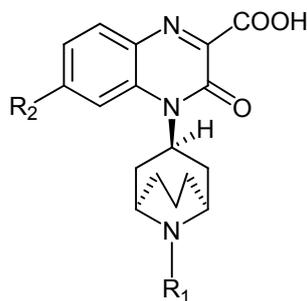
en donde R₁ y R₂ son como se ha definido anteriormente para los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (II).

[0221] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIC1):



es decir, un Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIC) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *endo-* con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

[0222] En otra realización, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIA) es un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIC2):



(IIC2)

es decir, un compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de Fórmula (IIC) en donde el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno, que está fusionado al benzo está en la conformación *exo*- con respecto al puente -CH₂-CH₂-CH₂-) de la piperidina puenteada.

[0223] En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un hidrato.

[0224] En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.

[0225] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico, una sal sulfato, una sal de ácido fosfórico, o una sal clorhidrato.

[0226] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico, una sal sulfato, o una sal de ácido fosfórico.

[0227] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *p*-toluensulfónico.

4.4 Definiciones

[0228] Tal como se usan en relación con los compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la presente, los términos utilizados en la presente descripción tienen los siguientes significados:

"-alquilo(C₁-C₄)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 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 -*tert*-butilo.

"-alquilo(C₁-C₃)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 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.

"-alqueno(C₂-C₆)" significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace doble de carbono-carbono. Los alquenos(C₂-C₆) 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, y similares.

"-alquino(C₂-C₆)" significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace triple de 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 similares.

"-cicloalquilo(C₉-C₁₄)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene entre 9 y 14 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₉-C₁₄) representativos son ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclotridecilo y ciclotetradecilo.

"-cicloalquilo(C₁₁-C₁₄)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene entre 11 y 14 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₁₁-C₁₄) representativos son cicloundecilo, ciclododecilo, ciclotridecilo y ciclotetradecilo.

"-cicloalquilo(C₉-C₁₂)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene entre 9 y 12 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₉-C₁₂) representativos son ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo.

"-cicloalquilo(C₃-C₆)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₃-C₆) representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"-bicicloalquilo(C₉-C₁₄)" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene entre 9 y 14 átomos de carbono y al menos un anillo de alquilo cíclico saturado. Los -bicicloalquilos(C₉-C₁₄) representativos incluyen indanilo, biciclo[3.3.1]nonilo, tal como 1-biciclo[3.3.1]nonilo, 2-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-bi-ciclo[3.3.1]nonilo y 9-biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo-[4.2.1]nonilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 5,6,7,8-tetra-hidronaftalenilo, perhidronaftalenilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.2.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, biciclo[4.3.2]undecilo, biciclo-[6.2.1]undecilo, biciclo[4.3.3]dodecilo, biciclo-[6.3.1]dodecilo, biciclo[6.3.1]dodeca-8,10-dienilo, biciclo-[7.3.1]tridecilo, biciclo[7.2.2]tridecilo, biciclo-[7.2.2]trideca-1(11),9-dienilo, biciclo[9.1.1]tridecilo, bi-ciclo[8.2.1]tridecilo, biciclo[7.3.2]tetradecilo, biciclo-[8.3.1]tetradecilo y similares.

"-bicicloalquilo(C₉-C₁₂)" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene entre 9 y 12 átomos de carbono y al menos un anillo de alquilo cíclico saturado. Los -bicicloalquilos(C₉-C₁₂) representativos incluyen indanilo, biciclo[3.3.1]nonilo, tales como 1-biciclo[3.3.1]nonilo, 2-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-biciclo[3.3.1]nonilo y 9-biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 5,6,7,8-tetra-hidronaftalenilo, perhidronaftalenilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.2.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, biciclo[4.3.2]undecilo, biciclo[6.2.1]undecilo, biciclo[4.3.3]dodecilo, biciclo[6.3.1]dodecilo, biciclo-[6.3.1]dodeca-8,10-dienilo y similares.

"-bicicloalquilo(C₁₀-C₁₄)" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene entre 10 y 14 átomos de carbono y al menos un anillo de alquilo cíclico saturado. Los -bicicloalquilos(C₁₀-C₁₄) representativos incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, perhidronaftalenilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.2.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, biciclo[4.3.2]undecilo, biciclo[6.2.1]undecilo, biciclo[4.3.3]dodecilo, biciclo[6.3.1]dodecilo, biciclo[6.3.1]dodeca-8,10-dienilo, biciclo[7.3.1]tridecilo, biciclo[7.2.2]tridecilo, biciclo-[7.2.2]trideca-1(11),9-dienilo, biciclo[9.1.1]tridecilo, biciclo[8.2.1]tridecilo, biciclo[7.3.2]tetradecilo, biciclo-[8.3.1]tetradecilo y similares.

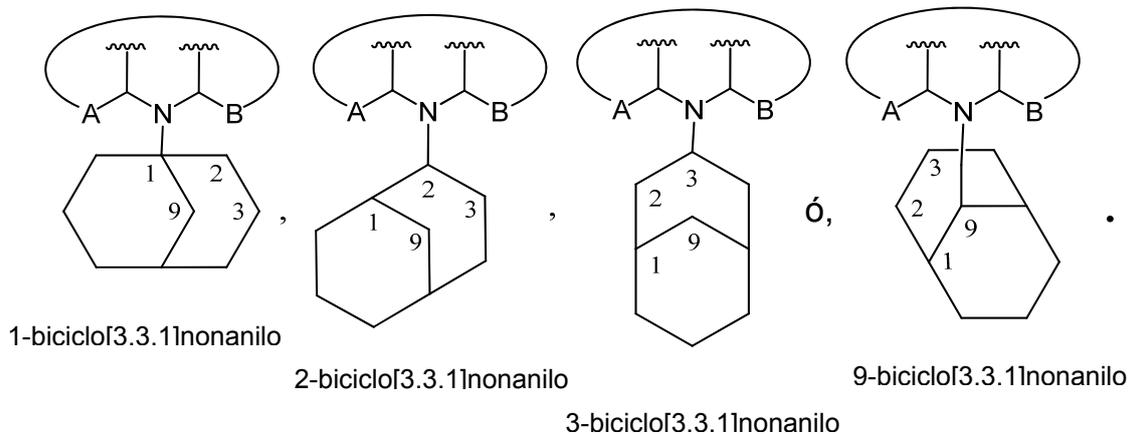
"-C(halo)₃" significa un grupo metilo donde cada uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha sustituido con un halógeno. Los grupos -C(halo)₃ representativos incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, y -Cl₃.

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

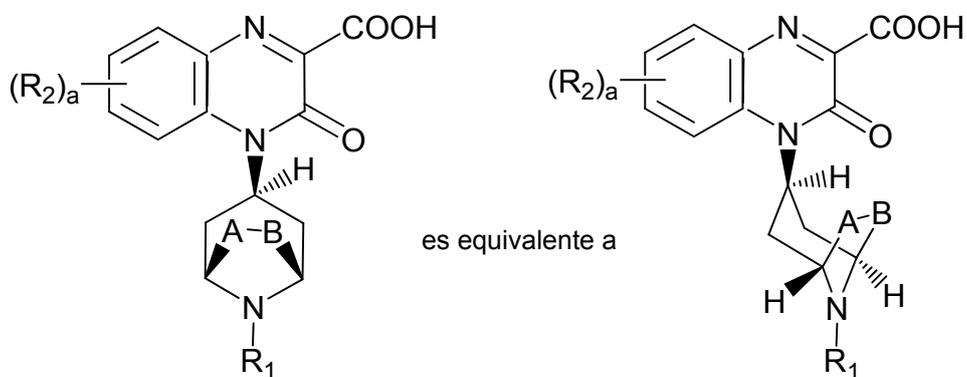
"Oxo", "=O", y similares según se usan en la presente memoria significan un átomo de oxígeno doblemente enlazado a carbono u otro elemento.

"Puente(C₂-C₃)", tal como se utiliza en la presente descripción, significa una cadena de hidrocarburo que contiene 2 ó 3 átomos de carbono que se unen a los átomos de carbono en las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina; para simplificar, en algunas estructuras químicas que aquí se describen, A y B se ilustran como sustituyentes del anillo de piperidina, entendiéndose que A-B juntos forman el puente(C₂-C₃). Compuestos ejemplificativos de la invención incluyen aquellos con un puente(C₂) no sustituido, es decir, -CH₂-CH₂-, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B juntos forman un puente(C₂) no sustituido) y un puente(C₃) no sustituido, es decir, -CH₂-CH₂-CH₂-, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B juntos forman un puente(C₃) no sustituido). Ejemplos de compuestos donde A-B pueden formar juntos un puente(C₂-C₃) incluyen compuestos que comprenden los siguientes sistemas de anillo: 8-aza-biciclo[3.2.1]octano y 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano.

[0229] En los compuestos de la invención que comprenden biciclo[3.3.1]nonilo como R₁, el biciclo[3.3.1]nonilo puede estar unido al átomo de nitrógeno de la piperidina puenteada de las siguientes formas:

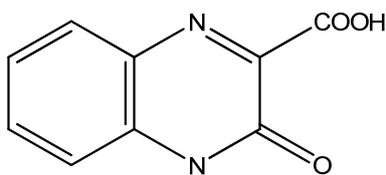


En compuestos de la invención, el puente *endo* ejemplificativo



5

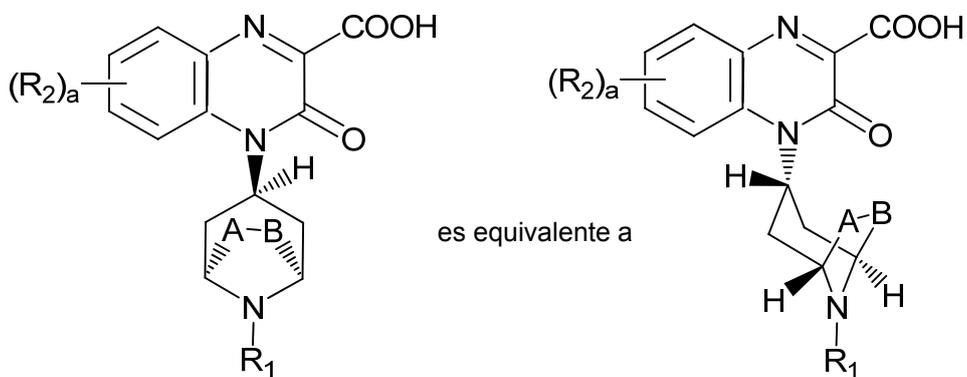
En dichos compuestos *endo*, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto, es decir:



10

está en la conformación *endo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

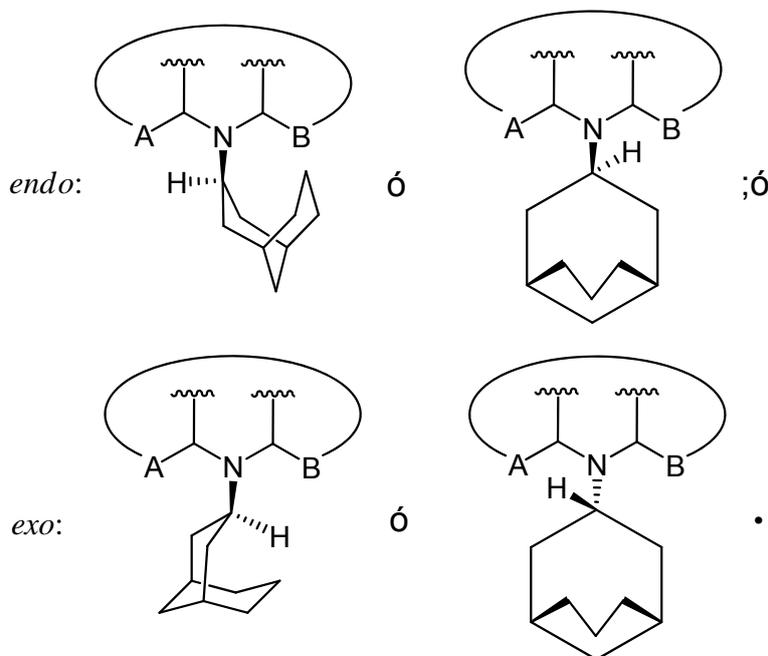
[0230] En compuestos de la invención, el puente *exo* ejemplificativo



15

En dichos compuestos *exo*, la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto está en la conformación *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

5 **[0231]** En compuestos de la invención donde el grupo -R₁ comprende un grupo bicíclico, ese grupo bicíclico puede tener dos orientaciones. Por ejemplo, para un grupo -R₁ que sea un -bicicloalquilo(C₉-C₁₄), por ejemplo, biciclo[3.3.1]nonilo, directamente unido al nitrógeno del anillo de piperidina, son posibles las siguientes orientaciones:



10 En dichos compuestos *endo*, el grupo -R₁ del compuesto está en la conformación *endo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada. En dichos compuestos *exo*, el grupo -R₁ del compuesto está en la conformación *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada.

15 **[0232]** Cuando un primer grupo se “sustituye con uno o más” segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo se sustituye con un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o mayor, cada segundo grupo puede ser el mismo o diferente.

[0233] En una realización, un primer grupo se sustituye con hasta tres segundos grupos.

20 **[0234]** En otra realización, un primer grupo se sustituye con uno o dos segundos grupos.

[0235] En otra realización, un primer grupo se sustituye con sólo un segundo grupo.

25 **[0236]** El término “animal” incluye, entre otros, un humano o un animal no humano, tal como un animal de compañía o ganado, por ejemplo, una vaca, un mono, un babuino, un chimpancé, un caballo, una oveja, un cerdo, una gallina, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o una cobaya.

30 **[0237]** La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable”, según se usa en la presente memoria, incluye cualquier sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención. En una realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención.

40 **[0238]** La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, es cualquier sal farmacéuticamente aceptable que se pueda preparar a partir de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, incluyendo una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, tal como un grupo nitrógeno, de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. Entre las sales ilustrativas se

incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, 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, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluensulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye también una sal preparada a partir de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, que tenga un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Entre las bases adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio, y litio; hidróxidos de metales alcalinos térreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialkilaminas no sustituidas o hidroxiladas; diciclohexilamina; tributil amina; piridina; picolina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-(C₁-C₃)alquil aminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-*tert*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-[(C₁-C₃)alquil]-N-(hidroxil-(C₁-C₃)alquil)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-*tert*-butilamina, o tri-(2-hidroxi-*tert*-butilamina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los expertos en la materia reconocerán que, por ejemplo, se pueden preparar sales de adición de ácido de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, mediante la reacción de los compuestos con el ácido apropiado a través de una variedad de métodos conocidos.

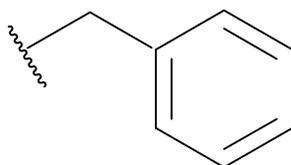
[0239] La invención dada a conocer en la presente memoria también tiene el objetivo de abarcar todos los solvatos de los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. Los "solvatos" son conocidos en la técnica y se consideran una combinación, asociación física y/o solvatación de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, con una molécula de disolvente, por ejemplo, un disolvente, monosolvato o hemisolvato cuando la relación molécula de disolvente:molécula de Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, es 2:1, 1:1 ó 1:2, respectivamente. Esta asociación física conlleva grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina de un sólido cristalino. Así, "solvato", según se usa en la presente memoria, abarca solvatos tanto de fase de solución como aislables. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención puede estar presente como una forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas del Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. Puesto que "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos, es decir, en los que la molécula del disolvente es agua, los hidratos están incluidos dentro de los solvatos de la invención. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Por ejemplo, M. Caira *et al.*, *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, hemisolvatos, hidratos y similares son descritas por E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Artículo 12 (2004), y A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico no limitativo conlleva la disolución del Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, en una cantidad deseada del disolvente deseado (orgánico, agua o mezclas de los mismos) a temperaturas por encima de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, el enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y el aislamiento de los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Para mostrar la presencia del disolvente en un cristal del solvato se pueden usar técnicas analíticas, por ejemplo, espectroscopia infrarroja.

[0240] En la presente se describen adicionalmente profármacos de los compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. Los "profármacos" son conocidos en la técnica y, aunque como tales no poseen necesariamente ninguna actividad farmacéutica, se consideran que son cualquier(cualesquiera) vehículo(s) covalentemente unido(s) que libera(n) el fármaco parental activo *in vivo*. En general, dichos profármacos serán un derivado funcional de un compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de Fórmula (I), Fórmula (I') o Fórmula (II), que se pueda convertir fácilmente *in vivo*, por ejemplo, al ser metabolizado, en el compuesto requerido de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de Fórmula (I), Fórmula (I') o Fórmula (II). Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de derivados adecuados de profármaco se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A", K. Widder *et al.* eds., Vol. 112 en *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs", Capítulo 5 (págs. 113-191) en *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard *et al.*, *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); y Kakeya *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984).

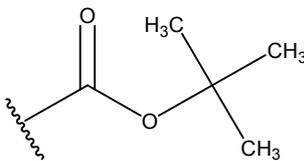
[0241] Adicionalmente, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden sustituir por un isótopo del átomo de hidrógeno, carbono u otros átomos. Dichos "radiomarcado", "forma radiomarcada" y similares de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, cada uno de los cuales queda incluido en la invención, son útiles como herramienta de investigación y/o diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos radiomarcados de la invención se

- 5 pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos trititados de Fórmula I se pueden preparar al introducir tritio en el compuesto particular de Fórmula I, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir la reacción de un precursor, sustituido adecuadamente con halógeno, de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I') o Fórmula (II) con gas de tritio en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Pueden hallarse otros métodos apropiados para preparar compuestos trititados en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A)*, Capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados con ^{14}C se pueden preparar utilizando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C .
- 10 **[0242]** Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, puede contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención también pretende abarcar todas estas formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de las mismas. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, contiene un enlace doble olefínico u otro centro de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique lo contrario, el mismo pretende incluir todos los "isómeros geométricos", por ejemplo, isómeros geométricos tanto E como Z. La presente invención también pretende abarcar todos los "tautómeros", por ejemplo, tautómeros cetona-enol, amida- ácido imídico, lactama-lactima, enamina-imina, amina-imina, y enamina-enimina.
- 15 **[0243]** Tal como se usan en el presente documento, las expresiones "estereoisómero", "forma estereoisomérica", y similares, son expresiones generales para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente 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 mutuas ("diastereómeros").
- 20 **[0244]** La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.
- 25 **[0245]** El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.
- 30 **[0246]** El término "racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros que es ópticamente inactiva.
- [0247]** El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.
- 35 **[0248]** Se pueden obtener isómeros ópticos de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, mediante técnicas conocidas tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o base ópticamente activos.
- 40 **[0249]** La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, significa una cantidad eficaz para: (a) tratar o prevenir una Condición; (b) inhibir de forma detectable la función del receptor ORL-1 en una célula; o (c) activar de forma detectable la función del receptor ORL-1 en una célula.
- 45 **[0250]** La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un segundo agente terapéutico, significa una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del agente terapéutico.
- [0251]** Las expresiones "modular", "que modula", y similares tal como se usan en el presente documento con respecto al receptor ORL-1 significan la mediación de una respuesta farmacodinámica (por ejemplo, analgesia) en un animal a partir de (i) la inhibición o activación del receptor, o (ii) la influencia directa o indirecta sobre la regulación normal de la actividad del receptor. Entre los compuestos que modulan la actividad de los receptores se incluyen agonistas, agonistas parciales, antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales/antagonistas mixtos y compuestos que influyen de forma directa o indirecta en la regulación de la actividad de los receptores.
- 50 **[0252]** Tal como se utiliza en la presente descripción, un compuesto que se une a un receptor e imita el(los) efecto(s) regulatorio(s) de un ligando endógeno se define como un "agonista". Tal como se utiliza en la presente descripción, un compuesto que se une a un receptor y es sólo parcialmente eficaz como agonista se define como un "agonista parcial". Tal como se utiliza en la presente descripción, un compuesto que se une a un receptor, pero no produce un efecto regulatorio, sino que más bien bloquea la unión de otro agente al receptor, se define como un "antagonista". (Véase Ross y Kenakin, *Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect*, Capítulo 2 en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 31-32 (J.G. Hardman, L.E. Limbird y A. Goodman-Gilman eds., 10ª Ed. 2001).
- 55 **[0253]** El término "MeOH" significa metanol, es decir alcohol metílico.
- 60

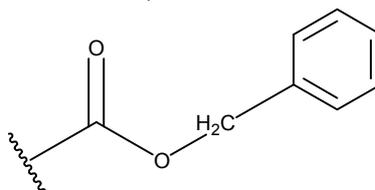
- [0254] El término "EtOH" significa etanol, es decir alcohol etílico.
- [0255] El término "Et₂O" significa éter dietílico, es decir, etoxietano.
- 5 [0256] El término "THF" significa tetrahidrofurano.
- [0257] El término "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida.
- [0258] El término "DCM" significa cloruro de metileno, es decir, diclorometano o CH₂Cl₂.
- 10 [0259] El término "DCE" significa dicloroetano, es decir, 1,1-dicloroetano.
- [0260] El término "EtOAc" significa acetato de etilo.
- 15 [0261] El término "MeCN" significa acetonitrilo.
- [0262] El término "DME" significa dimetoxietano, es decir, 1,2-dimetoxietano.
- [0263] El término "DMSO" significa dimetilsulfóxido, es decir, metilsulfinilmetano.
- 20 [0264] El término "AcOH" significa ácido acético.
- [0265] El término "TEA" significa trietilamina.
- 25 [0266] El término "NaH" significa hidruro sódico.
- [0267] El término "TsOH" significa ácido *p*-toluensulfónico, es decir, ácido toluen-4-sulfónico.
- [0268] El término "DPPA" significa fosforazidato de difenilo, es decir, azida de difenil-fosforilo.
- 30 [0269] El término "TFA" significa ácido trifluoroacético, es decir, ácido 2,2,2-trifluoroacético.
- [0270] El término "TFAA" significa anhídrido trifluoroacético, es decir, anhídrido 2,2,2-trifluoroacético.
- 35 [0271] El término "Bn" significa bencilo, es decir



- [0272] El término "BOC" significa *tert*-butiloxycarbonilo, es decir



- [0273] El término "CBZ" significa benciloxycarbonilo, es decir



- 40 [0274] El término "IBD" significa enfermedad inflamatoria intestinal.
- [0275] El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable.
- 45 [0276] El término "ALS" significa esclerosis lateral amiotrófica.

[0277] Las expresiones "tratamiento de", "tratar", y similares incluyen la mejora o cese de una Condición, o un síntoma de la misma. En una de las realizaciones, el tratamiento incluye la inhibición, por ejemplo, la reducción de la frecuencia global de episodios de una Condición o un síntoma de la misma.

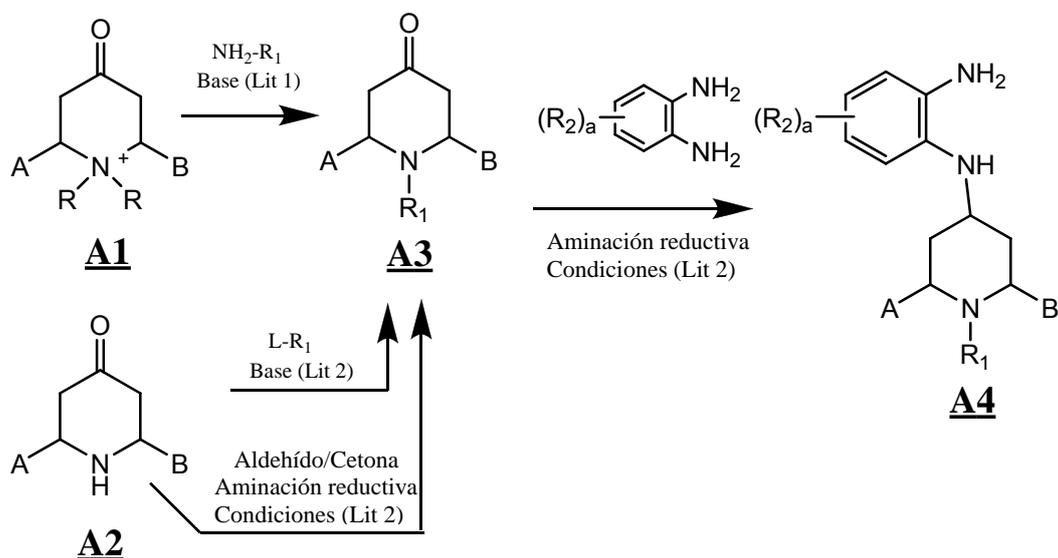
5 [0278] Las expresiones "prevención de", "prevenir" y similares incluyen la evitación del comienzo de una Condición, o un síntoma de la misma.

[0279] Un "trastorno" incluye, aunque sin limitarse a las mismas, las condiciones que se han definido anteriormente.

10 **4.5 Métodos para preparar los compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida**

[0280] La invención se refiere a métodos para preparar compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida y/o sus derivados farmacéuticamente aceptables, tal como se ilustra en los siguientes Esquemas de síntesis. Los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida se pueden preparar usando síntesis orgánica convencional, a la luz de la presente descripción, e incluyendo los siguientes métodos ilustrativos que se muestran en los subsiguientes esquemas, donde R_1 , R_2 y a son tal como se han definido anteriormente, A y B son tal como se han definido en relación con un puente (C_2-C_3), L es un grupo halógeno de salida, tal como Br o I, L' es F o Cl, y R es -alquilo (C_1-C_4) o $-CF_3$.

Esquema A



25 En el Esquema A y en los otros esquemas, "Lit 1" se refiere a los procedimientos descritos en las publicaciones de D.A. Tortolini y M. A. Poss, *Org. Lett.* 1:1261 (1999) y/o la publicación Internacional PCT n.º WO 2005/075459 A1 de Euro-Celtique S.A., y "Lit 2" se refiere a los procedimientos descritos en la patente U.S. n.º 6.635.653 de Goehring *et al.*

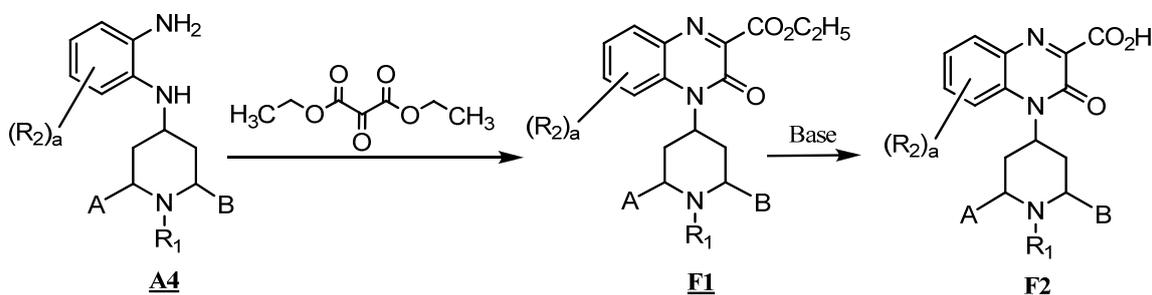
[0281] Los compuestos de Fórmula **A1** y **A2** se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar a través de métodos conocidos en la técnica.

30 [0282] Una sal de piperidinio de estructura **A1** se puede hacer reaccionar con una amina primaria en un disolvente adecuado, tal como EtOH, en condiciones de reflujo, en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , según se describe en la referencia "Lit 1" para proporcionar el compuesto 1-(sustituida) Piperidina Puenteada-4-ona **A3**. Tal como se ha descrito en referencia a "Lit 2", el compuesto **A3** también se puede preparar mediante la alquilación de una Piperidina Puenteada-4-ona de estructura **A2** con un bromuro de alquilo o un yoduro de alquilo, en un disolvente adecuado, tal como DMF, MeCN o DMSO, en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 o una base orgánica, tal como diisopropiletilamina. Tal como se ha descrito en referencia a "Lit 2", el compuesto **A3** también se puede preparar mediante la aminación reductiva del compuesto **A2** con un aldehído o acetona, usando o bien triacetoxiborohidruro de sodio o bien cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como DCM o MeOH, respectivamente. El compuesto **A3** se puede someter seguidamente a aminación reductiva con una 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida, usando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DCM o MeOH, respectivamente, para proporcionar el compuesto **A4**, tal como se ha descrito en referencia a "Lit 2".

35

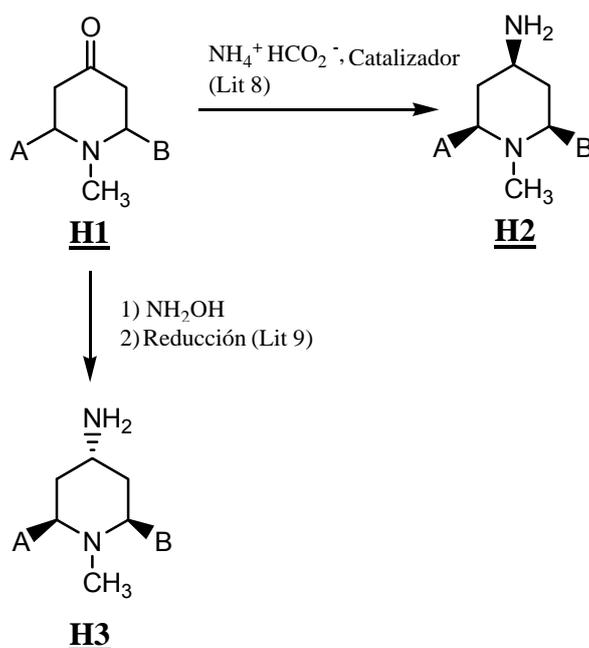
40

Esquema F



- 5 **[0283]** El compuesto **A4** y 2-oxomalonato de dietilo se pueden disolver en un disolvente con un punto de ebullición alto, tal como tolueno o xileno, y se calientan bajo condiciones de reflujo con eliminación azeotrópica de agua, para proporcionar el compuesto **F1**. El compuesto **F1** se puede hidrolizar al ácido carboxílico **F2** a través de tratamiento con una base, tal como NaOH acuoso, en un disolvente bajo condiciones adecuadas, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C. Una vez que se completa la hidrólisis, la mezcla de reacción se neutraliza, por ejemplo, con HCl diluido, para proporcionar el compuesto **F2**.
- 10

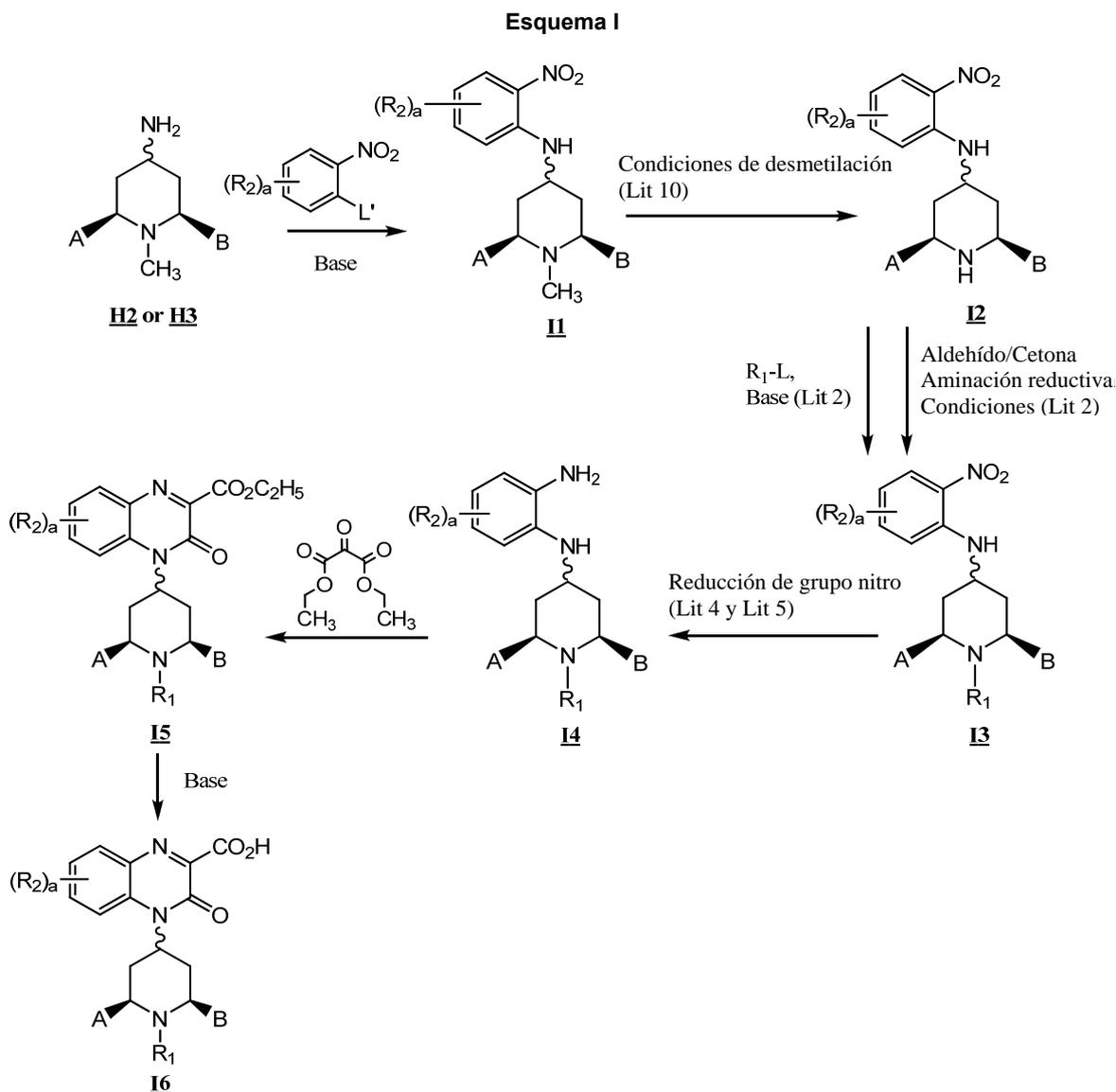
Esquema H



- 15 En el Esquema H y los otros esquemas, "Lit 8" se refiere a "A Modified Palladium Catalyzed Reductive Amination Procedure", de M. Allegretti *et al.*, *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002) y "Lit 9" se refiere a "Molecular Features Associated with Polyamina Modulation of NMDA Receptors", de A.H. Lewin *et al.*, *J. Med. Chem.* 41:988-995 (1998).

- 20 **[0284]** El compuesto de Fórmula **H1**, en donde los grupos sustituyentes A y B forman juntos un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, se encuentra disponible comercialmente o se puede preparar por métodos conocidos en la técnica.

- 25 **[0285]** Cuando los grupos sustituyentes A y B forman juntos un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el compuesto **H1** se puede convertir en el compuesto **H2**, el isómero "endo", bajo condiciones de aminación reductiva por medio del uso de, por ejemplo, formiato de amonio y un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un disolvente, tal como EtOH o MeOH, según se ha descrito en referencia a "Lit 8". De forma similar, cuando los grupos sustituyentes A y B forman juntos un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el compuesto **H1** se puede hacer reaccionar con hidroxilamina acuosa, en un disolvente, tal como hexanos, para formar una hidroxilamina intermedia, que se puede convertir en su oxima por deshidratación en un disolvente con un punto de ebullición alto, tal como tolueno, bajo condiciones de Dean-stark. El intermedio oxima se puede convertir en el compuesto **H3**, el isómero "exo", mediante reducción, por medio del uso de, por ejemplo, sodio en propanol, tal como se ha descrito en referencia a "Lit 9".
- 30

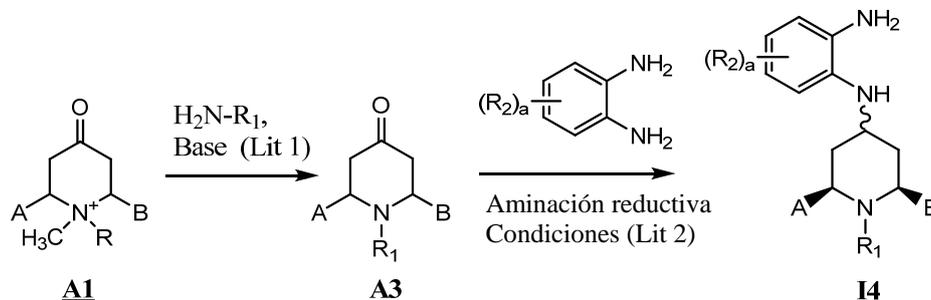


5 En el Esquema I y en los otros Esquemas, "Lit 4" se refiere a la referencia de P.N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, 104-116 (1994), que proporciona una revisión de los métodos disponibles para la reducción de grupos nitro, "Lit 5" se refiere a los procedimientos de reducción de Zinin, descritos en la referencia de Porter, *Organic Reactions*, 20:455-481 (1973), y "Lit 10" se refiere a los procedimientos descritos por R.A. Olofson *et al.* en *J. Org. Chem.*, 49:2081-2082 (1984) y a R.A. Olofson *et al.* en *Tetrahedron Let.*, 18:1571 (1977).

10 **[0286]** Los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida, tales como **16**, donde los grupos sustituyentes A y B forman juntos un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, se pueden preparar de la forma que se describe en el Esquema I. El Compuesto **H2** (el isómero "endo") o **H3** (el isómero "exo") (donde los grupos sustituyentes A y B forman juntos un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos) se pueden convertir en el compuesto **I1** por medio de una reacción con un 2-halo-1-nitrobenzene sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) y una base, tal como K_2CO_3 , en un disolvente adecuado, tal como DMF o MeCN, a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C. El compuesto **I1** se puede desmetilar para proporcionar el compuesto **I2** por medio del uso de, por ejemplo, 1-clorometilcloroformiato, en un disolvente, tal como 1,2-dicloroetano, seguido por un tratamiento con MeOH, tal como se describe en "Lit 10". El compuesto **I2** se puede convertir en el compuesto **I3** (de forma similar a las etapas descritas en referencia a "Lit 2", en el Esquema A). El compuesto **I3** se puede convertir en el compuesto **I4** mediante hidrogenación, por medio del uso de un catalizador, bajo una atmósfera de hidrógeno o por medios químicos, utilizando un agente de reducción, de manera similar a las etapas descritas en "Lit 4" y "Lit 5". El compuesto **I4** se puede convertir en el compuesto **I5** por medio de una reacción con 2-oxomalonato de dietilo, en un disolvente con un punto de ebullición alto, tal como tolueno o xileno, bajo condiciones de reflujo. El compuesto **I5** se puede convertir en el derivado de ácido carboxílico **16** por hidrólisis, por medio del uso de una base, tal

como NaOH acuoso, en un disolvente adecuado, tal como MeOH o EtOH, seguido por neutralización, utilizando un ácido, tal como HCl diluido.

Esquema L

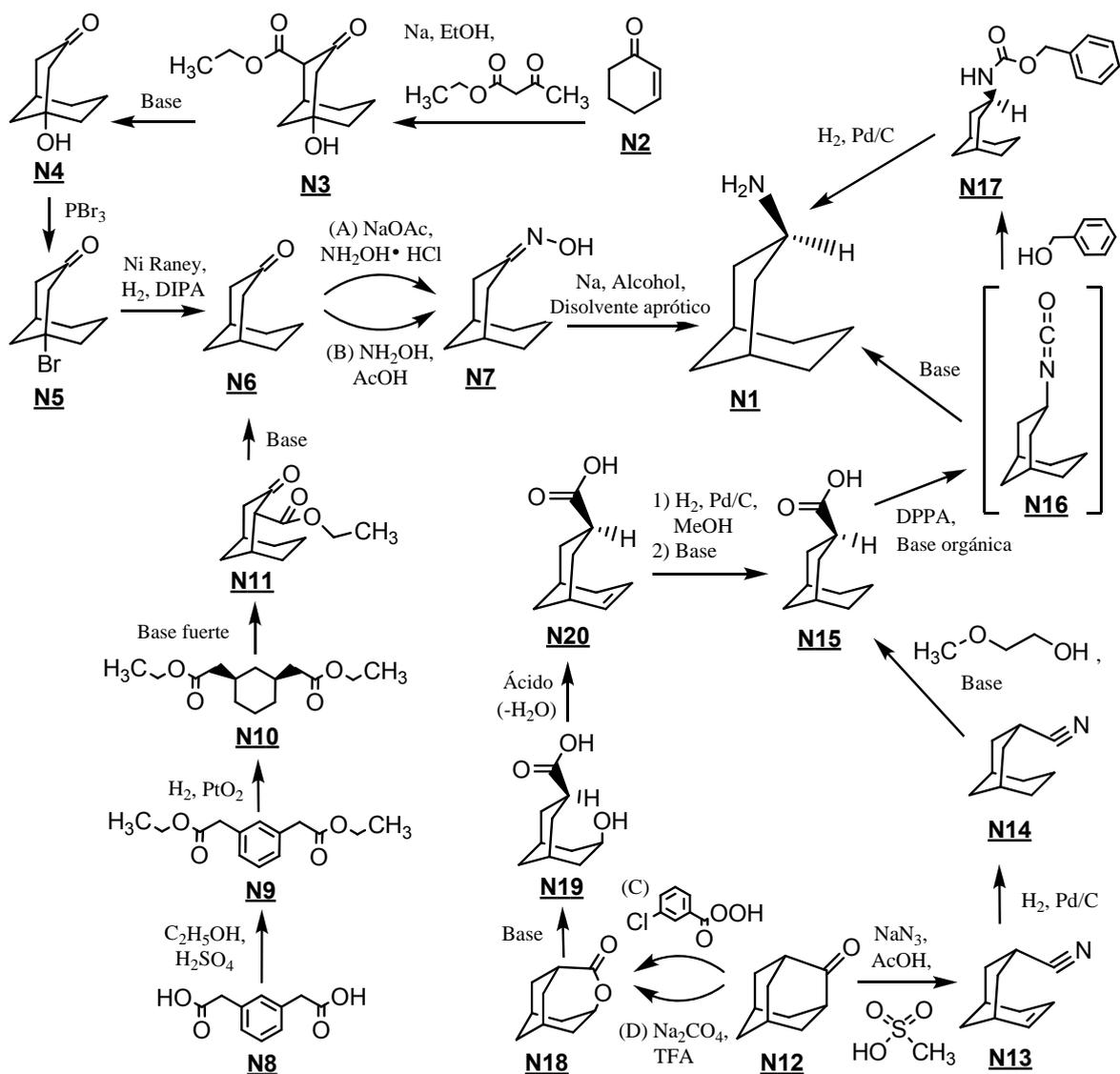


5

[0287] El compuesto **14** se puede preparar, tal como se muestra en el Esquema L, a partir del compuesto **A1** (de manera similar a las etapas descritas en el Esquema A). Cuando los grupos sustituyentes A y B del compuesto **14** forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, los dos isómeros, "exo" y "endo", se pueden separar por cromatografía y se pueden convertir por separado en compuestos tales como **F1**, **F2**, y similares según se ha descrito previamente en el Esquema F.

10

Esquema N



5 **[0288]** Tal como se muestra en el Esquema N, el compuesto **N1**, que puede comprender un grupo R₁, se puede preparar a través varias vías de síntesis. Por ejemplo, al considerar los procedimientos divulgados en "*Improved synthetic methods for biciclo[3.3.1]nonan-3-one*", de T. Mosose y O. Muraoka, *Chem. Pharmaceut. Bull.* 26(1):288-295 (1978), el compuesto **N2** se puede hacer reaccionar con 3-oxobutanoato de etilo y una base, tal como etóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio, que se forma opcionalmente a partir de sodio metálico y el correspondiente alcohol, en un disolvente alcohólico, tal como MeOH o EtOH, bajo reflujo durante entre aproximadamente 24h y aproximadamente 48h, para proporcionar el compuesto **N3**. El compuesto **N3** se puede convertir en el compuesto **N4** por medio del uso de una base, tal como NaOH o KOH, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH, y agua a una temperatura de entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 100°C, durante entre aproximadamente 4h y aproximadamente 6h. El compuesto **N4** se puede hacer reaccionar con tribromuro fosfórico en un disolvente no polar, tal como DCM, 1,2-dicloroetano o CHCl₃, a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para proporcionar el compuesto **N5**, que inmediatamente puede tratarse con níquel Raney y diisopropilamina en un disolvente, tal como THF o DME, bajo una atmósfera de hidrógeno, para proporcionar el compuesto **N6**.

15 **[0289]** Posteriormente, el compuesto **N6** se puede hacer reaccionar con hidroxilamina o una sal de la misma y una base, tal como acetato de sodio, en un disolvente, tal como EtOH, para proporcionar el compuesto **N7** (mostrado como "(A)" en el Esquema N). De forma alternativa, el compuesto **N7** se puede preparar a partir del compuesto **N6**, por medio del uso de una solución acuosa de hidroxilamina y un ácido débil, tal como ácido acético, en un disolvente, tal como THF, DME ó 1,4-dioxano (mostrado como "(B)" en el Esquema N). El compuesto **N7** se puede convertir en el compuesto **N1** por medio del uso de un metal alcalino, tal como sodio o potasio, y un alcohol, tal como EtOH o isopropanol, en un disolvente inerte, tal como tolueno o xileno, a una temperatura entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 130°C.

25 **[0290]** Si se desea, considerando los procedimientos proporcionados por H.K. Hall, en *J. Org. Chem.* 28:3213-3214 (1963), el compuesto **N6** se puede preparar a partir del compuesto **N8**, ácido 2,2'-(1,3-fenilén)diacético. El compuesto **N8** se puede convertir en el éster dietílico por medio del uso de, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o ácido sulfúrico, en un disolvente inerte, tal como DCM, seguido por un tratamiento con EtOH. El compuesto éster **N9** se puede disolver en un disolvente, tal como ácido acético, y tratar con un catalizador, tal como un catalizador metálico de platino, por ejemplo, óxido de platino, bajo una presión de gas de hidrógeno de entre aproximadamente 1atm y aproximadamente 10atm, para proporcionar el compuesto **N10** como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, con una preponderancia del isómero *cis*. El compuesto **N10** se puede disolver en un disolvente, tal como THF, DME ó 1,4-dioxano, y hacer reaccionar con una base fuerte, tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio, a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C para proporcionar el compuesto **N11**, que se puede convertir en el compuesto **N6** por medio del uso de una base fuerte, tal como NaOH o KOH, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH.

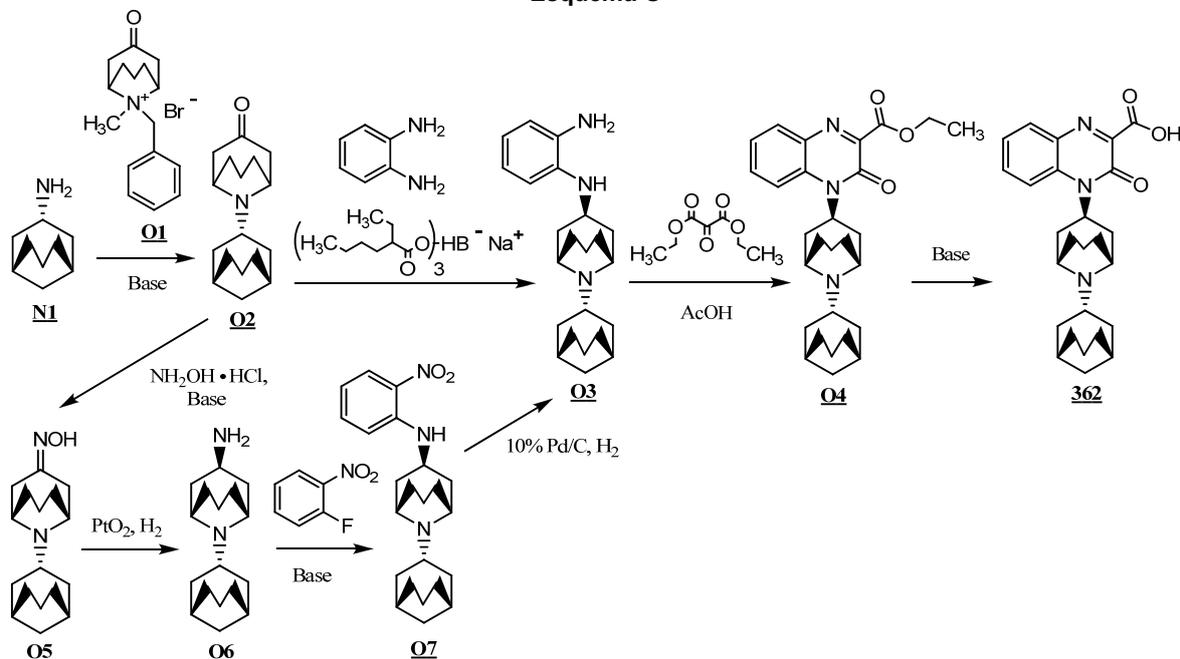
35 **[0291]** De forma alternativa, el compuesto **N1** se puede preparar a partir del compuesto **N12**, adamantan-2-ona. A través de una vía, el compuesto **N12** se puede convertir en el compuesto **N15** a través de los compuestos **N13** y **N14**, por medio del uso de los procedimientos proporcionados por J.A. Peters, J.M. Van Der Toorn y H. Van Bekkumm, en *Tetrahedron* 31:2273-2281 (1975). El compuesto **N15** se puede convertir en el compuesto **N17** por medio del uso del procedimiento de reordenamiento de Curtius, proporcionado en "Difenilphosphoryl azide a new convenient reagent for a modified Curtius rearrangement and for peptide synthesis", por T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, en *J. Amer. Chem. Soc.* 94:6202-6205 (1972), por el cual el compuesto **N15** se hace reaccionar con azida de difenilfosforilo y una base orgánica, tal como trietilamina, en un disolvente inerte, tal como benceno o tolueno, a una temperatura de aproximadamente 70°C, para proporcionar un compuesto intermedio de isocianato **N16** el cual, después de la reacción con alcohol bencílico, proporciona el compuesto **N17**. El compuesto **N17** se puede convertir en el compuesto **N1** por hidrogenólisis, utilizando un catalizador, tal como un catalizador metálico del grupo platino, por ejemplo, paladio sobre carbón, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH, bajo una atmósfera de hidrógeno.

45 **[0292]** Si se desea, el compuesto **N1** se puede preparar a partir del compuesto **N15**, a través de la síntesis del compuesto intermedio isocianato **N16**, tal como se ha descrito anteriormente, y a continuación haciéndolo reaccionar con una base, tal como NaOH acuoso o KOH acuoso, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 0°C para proporcionar el compuesto **N1**, que se puede aislar o bien como su clorhidrato o bien como sal de difenilfosfato.

55 **[0293]** Si se desea, el compuesto **N18** se puede preparar a partir del compuesto **N12** por la reacción del compuesto **N12** con ácido 3-clorobenzoperoxoico, en un disolvente, tal como CHCl₃ o DCM, a una temperatura de aproximadamente 25°C (mostrado como "(C)" en el Esquema N). De forma alternativa, el compuesto **N18** se puede preparar a partir del compuesto **N12** por medio del uso de percarbonato de sodio en ácido trifluoroacético como disolvente y reactivo, a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 40°C (mostrado como "(D)" en el Esquema N). El compuesto **N18** se puede convertir en el compuesto **N19** por medio del uso de una base, tal como NaOH o KOH, en agua y un disolvente, tal como MeOH, EtOH ó 2-metoxietanol, bajo reflujo durante entre aproximadamente 24h y aproximadamente 48h. El compuesto **N19** se puede convertir en el compuesto **N20** por deshidratación catalizada por ácido, por medio del uso de, por ejemplo, ácido *p*-toluensulfónico o ácido metansulfónico,

en un disolvente, tal como tolueno o xileno. El compuesto **N20** se puede convertir en el compuesto **N15** por hidrogenación, a través del uso de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, en MeOH, seguido por un tratamiento del producto con NaOH o KOH en agua.

Esquema O



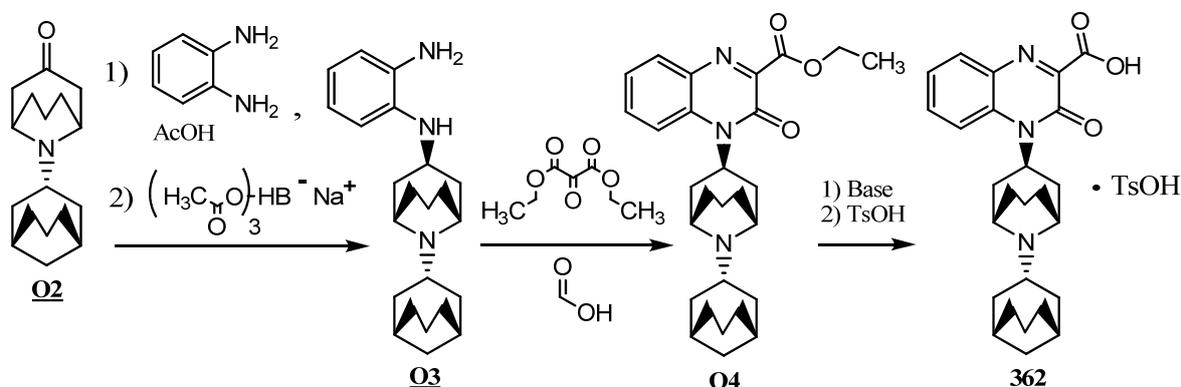
5

[0294] Tal como se muestra en el Esquema O, un compuesto ejemplificativo de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida, que comprende un grupo R_1 formado a partir del compuesto **N1**, se puede preparar por varias vías de síntesis. Sólo con fines de ejemplificación, aunque el producto que se ilustra en el Esquema O es el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**, como reconocerán aquellos expertos en la técnica este esquema es evidentemente no limitativo y aplicable a la preparación de otros compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina. Por ejemplo, el compuesto **N1**, su clorhidrato o su sal de difenilfosfato se puede hacer reaccionar con el compuesto **O1**, sal de bencilbromuro de pseudopeletierina, en un disolvente, tal como EtOH y agua, y una base, tal como K_2CO_3 o Na_2CO_3 , a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 100°C, para proporcionar el compuesto **O2**. El compuesto **O2** se puede convertir en el compuesto **O3** por un tratamiento con exceso de 1,2-fenilendiamina y un agente de reducción estéricamente impedido, tal como tri-(2-etilhexanoil)borohidruro de sodio, en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 40°C. El compuesto **O3** se puede convertir en el compuesto **O4** por medio de una reacción con 2-oxomalonato de dietilo y ácido acético en un disolvente, tal como tolueno o xileno, a una temperatura entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 110°C. El compuesto **O4** se puede convertir en el compuesto ejemplificativo de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** por medio del uso de una base, tal como NaOH o KOH, en agua y un disolvente, tal como MeOH, EtOH o THF.

[0295] De forma alternativa, el compuesto **O3** se puede preparar a partir del compuesto **O2**, en un procedimiento de cuatro etapas que se detalla a continuación. El compuesto **O2** se puede hacer reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en una base, tal como una base inorgánica, por ejemplo, acetato de sodio, o una base orgánica, por ejemplo, piridina, en un disolvente, tal como EtOH, para proporcionar el compuesto de oxima **O5**. El compuesto **O5** se puede reducir al compuesto amina isómero *endo* **O6**, con una buena estereoselectividad, por medio del uso de un catalizador, tal como un catalizador metálico del grupo platino, por ejemplo, óxido de platino o paladio sobre carbón, en un disolvente, tal como ácido acético, bajo una atmósfera de hidrógeno de entre aproximadamente 1atm y aproximadamente 5atm. El compuesto **O6** se puede convertir en el compuesto **O7** por medio de una reacción con un 1-halo-2-nitrobenceno, tal como 2-fluoro-nitrobenceno ó 2-cloro-nitrobenceno, y una base, tal como K_2CO_3 o TEA, en un disolvente, tal como DMF, *N*-metilpirrolidona, MeCN ó 1,4-dioxano, a una temperatura de entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 110°C. El compuesto **O7** se puede convertir en el compuesto **O3**, bajo condiciones de hidrogenación, por medio del uso de un catalizador, tal como níquel Raney, paladio sobre carbón u óxido de platino, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH.

35

Esquema P



[0296] De forma alternativa, tal como se muestra en el Esquema P, un compuesto ejemplificativo de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida que comprende un grupo R1 formado a partir del compuesto **N1**, se puede preparar por un método que comienza con un procedimiento de dos etapas en "un solo recipiente", para convertir el compuesto **O2** en el compuesto **O3**. Sólo con fines de ejemplificación, aunque el producto ilustrado en el Esquema P es el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**, como reconocerán aquellos expertos en la materia este esquema es evidentemente no limitativo y aplicable a la preparación de otros compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida. El compuesto **O2** se puede hacer reaccionar con un exceso de 1,2-fenilendiamina, entre 1,2 y 3,0 equivalentes, y ácido acético en un disolvente, tal como THF o DME (diglimes), y la imina intermedia (que comprende un grupo C=N) se puede hacer reaccionar inmediatamente con un agente de reducción, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, para proporcionar el compuesto **O3**. El compuesto **O3** se puede convertir en el compuesto **O4** por medio de una reacción con 2-oxomalonato de dietilo y ácido fórmico en un disolvente, tal como tolueno o xileno, a una temperatura entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 110°C. El compuesto **O4** se puede convertir en el compuesto ejemplificativo de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida por medio de una reacción con una base, tal como NaOH o KOH, en agua y un co-disolvente, tal como THF o DME. Después de completar la reacción, se puede adicionar un exceso de TsOH en THF para proporcionar la sal tosilato del compuesto ejemplificativo de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**.

4.6 Usos Terapéuticos de los compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida

[0297] De acuerdo con la invención, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administran a un animal que necesita el tratamiento o prevención de una Condición.

[0298] En una realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede usar para tratar o prevenir cualquier condición que se puede tratar o prevenir inhibiendo la actividad del receptor ORL-1. Ejemplos de condiciones que se pueden tratar o prevenir al inhibir la actividad del receptor ORL-1 incluyen, entre otros, dolor (efecto en el SNC), trastornos de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia y Parkinsonismo.

[0299] En otra realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede usar para tratar o prevenir cualquier condición que se pueda tratar o prevenir al activar el receptor ORL-1. Ejemplos de condiciones que se pueden tratar o prevenir al activar el receptor ORL-1 incluyen, entre otros, dolor (efecto en el SNP), ansiedad, tos, diarrea, trastorno de la presión sanguínea (vía vasodilatación y vía diuresis), epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria y abuso de drogas.

[0300] Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden usar para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Entre los ejemplos de dolor que se puede tratar o prevenir usando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el dolor por cáncer, el dolor neuropático, el dolor de parto, el dolor por infarto de miocardio, el dolor pancreático, el dolor cólico, el dolor postoperatorio, el dolor de cabeza, el dolor muscular, el dolor artrítico, y el dolor asociado a una enfermedad periodontal, incluyendo la gingivitis y la periodontitis.

[0301] Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, también se pueden usar para tratar o prevenir dolor asociado a una inflamación o a una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede aparecer cuando existe una inflamación del tejido corporal que puede ser una respuesta inflamatoria local o una inflamación sistémica. Por ejemplo, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede usar para tratar o prevenir dolor asociado a enfermedades inflamatorias incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas, el rechazo en el trasplante de órganos; lesiones por reoxigenación resultantes del trasplante de órganos (véase *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999) de Grupp *et al.*) incluyendo, aunque sin limitarse a los mismos, el trasplante del corazón, el pulmón,

el hígado, o el riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas a un aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la ileítis, la colitis ulcerosa, el síndrome de Barrett, y la enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como el asma, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo la distrofia corneal, el tracoma, la oncocercosis, la uveítis, la oftalmítis simpática y la endoftalmítis; enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo esclerodermatitis, soriasis y eccemas; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración asociada al SIDA y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielititis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, y la encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus de Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas, cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglicémico-hiperosmolar no cetósico, úlceras en los pies, problemas en las articulaciones, y una complicación en la piel o en la membrana mucosa (tal como una infección, máculas tibiales, una infección candidiásica o una necrobiosis lipoídica diabetorum); vasculitis por inmunocomplejos, y lupus eritematoso sistémico (SLE); una enfermedad inflamatoria del corazón, tal como una cardiomiopatía, una enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, y arterioesclerosis; así como otras diversas enfermedades que puedan tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, también se puede usar para tratar o prevenir dolor asociado a una enfermedad inflamatoria que, por ejemplo, puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por un shock grampositivo o gramnegativo, un shock hemorrágico o anafiláctico, o un shock inducido por la quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, un shock asociado a citoquinas proinflamatorias. Dicho shock lo puede inducir, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que se administre como tratamiento para el cáncer.

[0302] Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, también se pueden usar para tratar o prevenir dolor asociado a una lesión nerviosa (es decir, el dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogéneo con una etiología no clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor aparece en general por lesiones en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado a lesiones de la médula espinal, la esclerosis múltiple, la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino, el dolor fantasma, la causalgia, y la distrofia simpática refleja y el dolor lumbar. El dolor crónico es diferente con respecto al dolor agudo en que los pacientes con dolor neuropático crónico padecen sensaciones de dolor anormal que se pueden describir como dolor espontáneo, quemazón superficial continuo y/o dolor constante intenso. El dolor lo puede evocar la hiperalgesia por calor, por frío, y mecánica o la alodinia por calor, por frío o mecánica.

[0303] El dolor neuropático crónico lo puede provocar una lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. El mismo incluye, aunque sin limitaciones, dolor por traumatismos de nervios periféricos, por infección por virus herpes, por diabetes mellitus, por causalgia, por avulsión del plexo, por neuroma, por amputación de un miembro, y por vasculitis. El dolor neuropático lo pueden provocar también daños neurales por alcoholismo crónico, por infección por el virus de inmunodeficiencia humana, por hipotiroidismo, por uremia, o por carencias vitamínicas. El ictus (medular o cerebral) y una lesión en la médula espinal también pueden inducir el dolor neuropático. El dolor neuropático asociado al cáncer es el resultado de la compresión, por crecimiento tumoral, de nervios adyacentes, cerebro o médula espinal. Además, los tratamientos contra el cáncer, incluyendo la quimioterapia y la radioterapia, pueden causar lesiones nerviosas. El dolor neuropático incluye, aunque sin limitaciones, el dolor provocado por lesiones nerviosas tales como por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.

[0304] Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden usar para tratar o prevenir una migraña incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas, migraña sin aura ("migraña común"), migraña con aura ("migraña clásica"), migraña sin cefalea, migraña basilar, migraña hemipléjica familiar, infarto migrañoso, y migraña con aura prolongada.

[0305] De acuerdo con la invención, algunos de los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, son agonistas en el receptor ORL-1, algunos de los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, son agonistas parciales en el receptor ORL-1 y algunos de los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, son antagonistas en el receptor ORL-1. En otra realización, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, 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 puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, 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 puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, 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 puenteada, de tipo

quinoxalina sustituida, es un agonista en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor opioide μ , κ y/o δ , particularmente en un receptor opioide μ . En otra realización, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, es un agonista parcial en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor opioide μ , κ y/o δ , particularmente en un receptor opioide μ . En otra realización, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, es un antagonista en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor opioide μ , κ y/o δ , particularmente en un receptor opioide μ .

[0306] La invención proporciona también métodos para inhibir la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, eficaz para inhibir la función del receptor ORL-1 en la célula. Este método puede adaptarse para usarse *in vitro* como parte de un ensayo con el fin de seleccionar compuestos que pueden ser útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal. Alternativamente, este método puede adaptarse para usarse *in vivo*, (es decir, en un animal tal como un humano) al hacer entrar en contacto una célula en el animal con una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. En una realización, el método es útil para tratar o prevenir dolor en un animal con necesidad de dicho tratamiento o prevención. En otra realización, el método es útil para tratar o prevenir un trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia o Parkinsonismo en un animal con necesidad de dicho tratamiento o prevención.

[0307] La invención se refiere además a métodos para activar la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, eficaz para activar la función del receptor ORL-1 en la célula. Este método puede adaptarse para usarse *in vitro* como parte de un ensayo con el fin de seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria o abuso de drogas. Alternativamente, el método puede adaptarse para usarse *in vivo* (es decir, en un animal tal como un humano), al hacer entrar en contacto una célula en el animal con una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. En una realización, el método es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal con necesidad de dicho tratamiento o prevención. En otra realización, el método es útil para tratar o prevenir ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria o abuso de drogas en un animal con necesidad de dicho tratamiento o prevención.

[0308] Ejemplos de tejidos que comprenden células capaces de expresar el receptor ORL-1 incluyen, entre otros, tejido cerebral, de la médula espinal, del conducto deferente y del tracto gastrointestinal. Los métodos para someter a ensayo células que expresan el receptor ORL-1 son conocidos en la técnica; véanse, por ejemplo, Y. Shimohigashi *et al.*, "Sensitivity of opioid receptor-like receptor ORL1 por chemical modification on nociceptin, a naturally occurring nociceptive peptide", *J. Biol. Chem.* 271(39):23642-23645 (1996); M. Narita *et al.*, "Identification of the G-protein coupled ORL1 receptor in the mouse spinal cord by [³⁵S]-GTP γ S binding and immunohistochemistry", *Brit. J. Pharmacol.* 128:1300-1306 (1999); G. Milligan, "Principles: Extending then utility of [35S]GTP γ S binding assays", *TIPS* 14:110-112 (2003); y S. Lazareno, "Measurement of agonist-stimulated [35S]GTP γ S binding to cell membranes", *Methods in Molecular Biology* 106:231-245 (1999).

4.7 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la invención

[0309] Debido a su actividad, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, son beneficiosamente útiles en la medicina humana y veterinaria. Según se ha descrito anteriormente, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal que lo necesite. Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención se pueden administrar a cualquier animal que requiera una modulación de los receptores opioides y/u ORL-1.

[0310] Cuando se administra a un animal, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede administrar como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención, que comprenden un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden administrar oralmente. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, también se puede administrar por cualquier otra vía adecuada, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo (por ejemplo, la mucosa oral, rectal, e intestinal, etcétera) y se puede administrar 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, multipartículas, cápsulas, etcétera, y los mismos se pueden usar para administrar un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida.

[0311] Entre los métodos de administración se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación, o tópico, particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El método de administración se deja a discreción del profesional. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, hacia la corriente sanguínea.

5 **[0312]** En realizaciones específicas, puede que sea deseable administrar localmente un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. Esta opción se puede alcanzar, por ejemplo, y sin ningún sentido limitativo, mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en combinación con un apósito después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de sialastic, o fibras.

10 **[0313]** En ciertas realizaciones, puede que resulte deseable introducir un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, en el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal a través de cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección intraventricular, intratecal, y epidural, y un enema. La inyección intraventricular se puede facilitar por medio de un catéter intraventricular, por ejemplo, fijado a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.

15 **[0314]** También se puede utilizar la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o un nebulizador, y una formulación con un agente aerosolizante, o a través de perfusión en un surfactante pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas realizaciones, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

20 **[0315]** Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención se incorpora para administración parenteral a través de una inyección (por ejemplo, infusión continua o inyección de bolo), la formulación para administración parenteral puede estar en forma de una suspensión, solución, emulsión en un vehículo oleoso o acuoso, y dichas formulaciones pueden comprender además aditivos farmacéuticamente necesarios tales como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes y similares. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención también puede presentarse en forma de polvo para reconstitución como formulación inyectable.

25 **[0316]** En otra de las realizaciones, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase *Science* 249:1527-1533 (1990), de Langer; y *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 y 353-365 (1989), de Treat et al.).

30 **[0317]** Todavía en otra de las realizaciones, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede administrar en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida (véase, por ejemplo, "Dental Applications" (págs. 115 a 138) en *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, *Applications and Evaluation*, eds. R.S. Langer y D.L. Wise, CRC Press (1984), de Goodson). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada o sostenida descritos en el estudio de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una de las realizaciones, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra de las realizaciones, se pueden usar materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer y Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen y Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem* 23:61 (1983); Levy et al., *Science* 228:190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Todavía en otra de las realizaciones, un sistema de liberación controlada o sostenida se puede situar en las proximidades de un objetivo de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro, o el tracto gastrointestinal, siendo necesaria de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica.

35 **[0318]** Las composiciones de la invención pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable con vistas a proporcionar la forma correspondiente a una administración adecuada para el animal. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, un agente de suspensión, un solubilizante, un aglutinante, un desintegrante, un conservante, un agente colorante, un lubricante, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo los correspondientes de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El excipiente farmacéutico puede ser una solución salina, goma arábica, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una de las realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administra intravenosamente. Como excipientes líquidos también se pueden utilizar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen también almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilén glicol, agua, etanol y similares. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón de pH. En *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986) se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación orales.

- 5 **[0319]** Las composiciones de la invención pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una de las realizaciones, la composición se presenta en forma de una cápsula (véase por ejemplo, la patente U.S. n.º 5.698.155). En *Remington's Pharmaceutical Science* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), incorporada al presente documento a título de referencia, se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados.
- 10 **[0320]** En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición adaptada para la administración oral a seres humanos. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para administración oral puede presentarse, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, gelpcaps, caplets, losanges (*lozenges*), soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se incorpora en comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser obtenidos por técnicas de compresión, triturados de comprimidos, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento pelicular, multicompresión o multicapa. Las técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación oral sólidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman y Schwartz, eds., 2ª ed.) publicado por Marcel Dekker, Inc. Las técnicas y composiciones para elaborar comprimidos (por compresión y por moldeo), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras se describen también en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16ª ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980).
- 15 **[0321]** Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas y no acuosas, y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno o más disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y similares, adecuados. En *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Lieberman, Rieger y Banker, editores) publicado por Marcel Dekker, Inc., se describen técnicas y composiciones para realizar formas de dosificación oral líquidas.
- 20 **[0322]** Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se vaya a inyectar parenteralmente, el mismo se puede presentar, por ejemplo, en forma de una solución estéril isotónica. Alternativamente, cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, vaya a ser inhalado, el mismo se puede formular en un aerosol seco o se puede formular en una solución acuosa o parcialmente acuosa.
- 25 **[0323]** Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, administrado oralmente puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, cuando se encuentren en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, los excipientes son de calidad farmacéutica.
- 30 **[0324]** En otra de las realizaciones, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden formular para administración intravenosa. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se deba administrar mediante infusión, el mismo se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administre mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.
- 35 **[0323]** Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, administrado oralmente puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, cuando se encuentren en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, los excipientes son de calidad farmacéutica.
- 40 **[0323]** Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, administrado oralmente puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, cuando se encuentren en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, los excipientes son de calidad farmacéutica.
- 45 **[0323]** Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, administrado oralmente puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, cuando se encuentren en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, los excipientes son de calidad farmacéutica.
- 50 **[0324]** En otra de las realizaciones, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden formular para administración intravenosa. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se deba administrar mediante infusión, el mismo se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administre mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.
- 55 **[0324]** En otra de las realizaciones, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden formular para administración intravenosa. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se deba administrar mediante infusión, el mismo se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administre mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.
- 60 **[0324]** En otra de las realizaciones, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden formular para administración intravenosa. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se deba administrar mediante infusión, el mismo se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administre mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

[0325] Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede administrar a través de unos medios de liberación controlada o de liberación sostenida o por dispositivos de administración que son conocidos para aquellos con conocimientos habituales en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, los correspondientes descritos en las patentes U.S. n.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566, cada uno de los cuales se incorpora a la presente a título de referencia. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, multipartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas, conocidas para aquellos con conocimientos habituales en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para ser usadas con los ingredientes activos de la invención. De este modo, la invención abarca formas individuales de dosificación unitaria adecuadas para administración oral tales como, aunque sin limitarse a las mismas, comprimidos, cápsulas, *gencaps*, y *caplets* que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

[0326] Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la alcanzada por sus homólogos de liberación no controlada o no sostenida. En una de las realizaciones, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para tratar o prevenir la Condición o un síntoma de la misma en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida, y un aumento del cumplimiento del paciente. Adicionalmente, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden influir favorablemente en el tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios negativos.

[0327] Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y que libere de forma gradual y continua otras cantidades del Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, en el cuerpo, el Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituya la cantidad de Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, que esté siendo metabolizada y excretada desde el cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias condiciones, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, cambios del pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

[0328] La cantidad del Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, que resulta eficaz para el tratamiento o la prevención de una condición se puede determinar a través de técnicas clínicas normalizadas. Adicionalmente, se pueden utilizar opcionalmente ensayos *in vitro* y/o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a utilizar dependerá también, por ejemplo, de la vía de administración, y de la gravedad de la Condición y la misma se puede determinar según el criterio del profesional y/o de las circunstancias de cada animal. En otros ejemplos de las mismas, necesariamente se producirán variaciones dependiendo entre otros aspectos del peso y la condición física (por ejemplo, función hepática y renal) del animal que se esté tratando, la aflicción a tratar, la severidad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de cualquier efecto secundario deletéreo, y el compuesto en particular utilizado.

[0329] Sin embargo, las cantidades de dosificación eficaces apropiadas varían desde aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 3.000mg/kg de peso corporal del animal por día, aunque las mismas típicamente van desde aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 2.500mg/kg de peso corporal del animal por día o desde aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 1.000mg/kg de peso corporal del animal por día. En una realización, la cantidad de dosificación eficaz es aproximadamente 100mg/kg de peso corporal del animal por día o menos. En otra realización, la cantidad de dosificación eficaz varía desde aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100mg/kg de peso corporal del animal por día de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, en otra realización, desde aproximadamente 0,02mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 50mg/kg de peso corporal del animal por día, y en otra realización, desde aproximadamente 0,025mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 20mg/kg de peso corporal del animal por día.

[0330] La administración puede ser en forma de una dosis única o una dosis dividida. En una realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 24h hasta que la Condición disminuya. En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 12h hasta que la Condición disminuya. En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 8h hasta que la

Condición disminuya. En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 6h hasta que la Condición disminuya. En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 4h hasta que la Condición disminuya. Las cantidades de dosificación eficaces descritas en la presente memoria se refieren a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, las cantidades de dosificación eficaces se corresponden con la cantidad total administrada.

[0331] Cuando se hace entrar en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1, el receptor opioide μ , el receptor opioide κ y/o el receptor opioide δ con un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir o activar la función del receptor en una célula típicamente variará desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-4} mol/L, en una realización, desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-5} mol/L, en otra realización, desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-6} mol/L, y en otra realización, desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-9} mol/L de una solución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, irá desde aproximadamente 0,01 μ L hasta aproximadamente 1 mL. En otra realización, el volumen de solución o suspensión será aproximadamente 200 μ L.

[0332] Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una afinidad de unión (K_i) para el receptor humano ORL-1 de aproximadamente 1.000 nM o menos en una realización, o aproximadamente 500 nM o menos en otra realización, aproximadamente 100 nM o menos en otra realización, aproximadamente 50 nM o menos en otra realización, o aproximadamente 20 nM o menos en otra realización, o aproximadamente 5 nM o menos en otra realización. La afinidad de unión K_i se puede medir de acuerdo con formas conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante un ensayo que utiliza membranas de células recombinantes HEK-293 que expresan el receptor ORL-1.

[0333] Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 300 ó menor para unión a receptores ORL-1. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 35 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 4 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,4 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 ó menor.

[0334] EC_{50} GTP ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán típicamente una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 5.000 ó menor para estimular la función del receptor ORL-1. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 100 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 80 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 50 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 35 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 15 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 10 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 4 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 1 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,4 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,1 ó menor.

[0335] $Emax$ GTP ORL-1 (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto en relación con el efecto provocado por la nociceptina, un agonista ORL-1 estándar. Típicamente, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo

quinoxalina sustituida, de la invención, que actúa como agonista, tendrá un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 50% ó mayor. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida agonistas, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 75% ó mayor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida agonistas, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 85% ó mayor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida agonistas, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 95% ó mayor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida agonistas, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 100% ó mayor. Típicamente, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención, que actúa como agonista parcial tendrá un Emax GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 10%. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida agonistas parciales, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 20%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida agonistas parciales, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 30%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida agonistas parciales, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 40%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida agonistas parciales, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 50%.

[0336] Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una afinidad de unión (K_i) para los receptores opioides μ humanos de aproximadamente 3.000 nM o menos en una realización, ó aproximadamente 1.000 nM o menos en otra realización, o aproximadamente 525 nM o menos en otra realización, o aproximadamente 100 nM o menos en otra realización, o aproximadamente 50 nM o menos en otra realización, o aproximadamente 20 nM o menos en otra realización, o aproximadamente 5 nM o menos en otra realización.

[0337] Típicamente, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 3.000 ó menos, para la unión a receptores opioides μ . En una realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 650 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 525 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 250 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menos.

[0338] EC_{50} GTP μ es la concentración de un compuesto que proporciona 50% de la respuesta máxima para el compuesto, en un receptor opioide μ . Los compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, típicamente tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos, para estimular la función del receptor opioide μ . En una realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 4.100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 3.100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 2.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 0,4 ó menos.

[0339] Emax GTP μ (%) es el efecto máximo producido por parte de un compuesto, en relación con el efecto producido por DAMGO, un agonista μ estándar. Típicamente, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 10% o superior. En una realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 20% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 50% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 65% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 75% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 88% o superior.

[0344] EC₅₀ GTP δ es la concentración de un compuesto, que proporciona 50% de la respuesta máxima para el compuesto, en un receptor δ. Los compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, típicamente tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para estimular la función del receptor opioide δ. En una realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 90 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 25 ó menos.

[0345] Emax GTP δ (%) es el efecto máximo producido por parte de un compuesto, en relación con el efecto producido por met-enkefalina. Típicamente, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención, tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 10% o superior. En una realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 30% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 50% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 75% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 90% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 100% o superior.

[0346] Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden someter a ensayo *in vitro* o *in vivo* en relación con la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en humanos. Para demostrar su seguridad y eficacia se pueden usar sistemas de modelos animales.

[0347] Los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una Condición en un animal que lo necesite pueden comprender además la administración conjunta de un segundo agente terapéutico al animal al que se está administrando un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida (es decir, un primer agente terapéutico). En una de las realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

[0348] Aquellos expertos en la materia tendrán conocimiento de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico dependiendo del agente. No obstante, queda claramente dentro del ámbito de los profesionales cualificados la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del segundo agente terapéutico. En una de las realizaciones de la invención, en la que se administra a un animal un segundo agente terapéutico para el tratamiento de una Condición (por ejemplo, dolor), la cantidad eficaz mínima del Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, será menor de lo que sería su cantidad eficaz mínima en el caso de que no se administrase el segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma sinérgica para tratar o prevenir una Condición.

[0349] El segundo agente terapéutico puede ser, aunque sin limitarse a los mismos, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un antiemético, un bloqueante β-adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca²⁺, un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir la UI, un agente para tratar o prevenir la ansiedad, un agente para tratar o prevenir un trastorno de 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 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 la IBD, un agente para tratar o prevenir el 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 crisis, un agente para tratar o prevenir una condición prurítica, un agente para tratar o prevenir una psicosis, un agente para tratar o prevenir la corea de Huntington, un agente para tratar o prevenir el ALS, un agente para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, un agente para tratar o prevenir una migraña, un agente para inhibir vómitos, un agente para tratar o prevenir la discinesia, un agente para tratar o prevenir la depresión, o cualquier mezcla de los mismos.

[0350] Entre los ejemplos de agonistas opioides útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina,

nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpiperona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables, o cualquier mezcla de los mismos.

5

[0351] En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables, o cualquier mezcla de los mismos.

10

[0352] Entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles se incluyen, sin limitarse a los mismos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofen, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados del para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); alcanonas, incluyendo nabumetona; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout* de Paul A. Insel, en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996), y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995), los cuales se incorporan en su totalidad a la presente a título de referencia.

30

[0353] En la patente US n.º 6.136.839 se describen ejemplos de inhibidores de Cox-II e inhibidores de 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores de Cox-II útiles se incluyen, entre otros, celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, rofecoxib, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

35

[0354] Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alpioprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumetroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

40

[0355] Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadona, dimetadona, doxenitroína, eterobarbo, etadona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

50

[0356] Entre los ejemplos de bloqueantes útiles de los canales de Ca²⁺ se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, arandipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflacina, lomericina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

60

[0357] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la UI se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, dicitlomina, un derivado farmacéuticamente aceptable

de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

5 **[0358]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumaceniil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiazepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; propanediol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos.

15 **[0359]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la diarrea se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, difenoxilato, loperamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

20 **[0360]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, GABA γ -vinílico, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

25 **[0361]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el abuso de drogas se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, clorhidrato de acetato de levometadil, antagonistas de la serotonina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

30 **[0362]** En la técnica se conocen ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antiéméticos, bloqueantes β adrenérgicos, antidepresivos y agentes anticancerígenos, y los mismos pueden ser seleccionados por aquellos expertos en la materia. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, tos, presión sanguínea alta, anorexia/caquexia, una úlcera, IBD, IBS, trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un ictus, una crisis, una condición prurítica, psicosis, corea de Huntington, ALS, un trastorno cognitivo, una migraña, discinesia, depresión y/o tratar, prevenir o inhibir vómitos incluyen los correspondientes que son conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por aquellos expertos en la materia.

35 **[0363]** Un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y el segundo agente terapéutico combinados pueden actuar de manera o bien aditiva o bien sinérgica para tratar la misma condición, o pueden actuar de forma mutuamente independiente de tal manera que el Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, trate o prevenga una primera Condición y el segundo agente terapéutico trate o prevenga un segundo trastorno, que puede ser el mismo que la primera Condición u otro trastorno. En una realización, un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico como una única composición que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. De manera alternativa, se administran simultáneamente una composición que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y una segunda composición que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administra antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una Condición.

50 **[0364]** Una composición de la invención se prepara mediante un método que comprende mezclar un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla puede lograrse usando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o derivado) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, está presente en la composición en una cantidad eficaz.

4.8 Kits

60 **[0365]** La invención proporciona además kits que pueden simplificar la manipulación y la administración de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, a un animal.

[0366] Un kit típico de la invención comprende una forma de dosificación unitaria de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida,. En una realización, la forma de dosificación unitaria comprende un primer

envase, en cual puede ser estéril, que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que indican el uso del compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para tratar o prevenir una Condición. El kit puede comprender además una forma de dosificación unitaria de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un segundo envase que contiene una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el kit comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos incluyen, entre otros, aquellos enumerados anteriormente.

[0367] Los kits de la invención pueden comprender además un dispositivo que sea útil para administrar las formas de dosificación unitarias. Entre los ejemplos de un dispositivo de este tipo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa de enema.

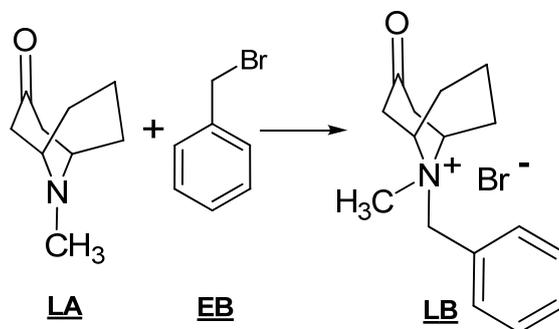
[0368] La invención se refiere a métodos para preparar Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y/o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se ilustra en los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no deberían considerarse como limitativos específicamente de la invención descrita y reivindicada en el presente documento. Debe considerarse que aquellas variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos en la actualidad o que se desarrollen posteriormente, que se situarían dentro del ámbito de los expertos en la materia, y los cambios de formulación o cambios en el diseño experimental, quedan incluidos dentro del alcance de la invención incorporado al presente documento.

5. Ejemplos

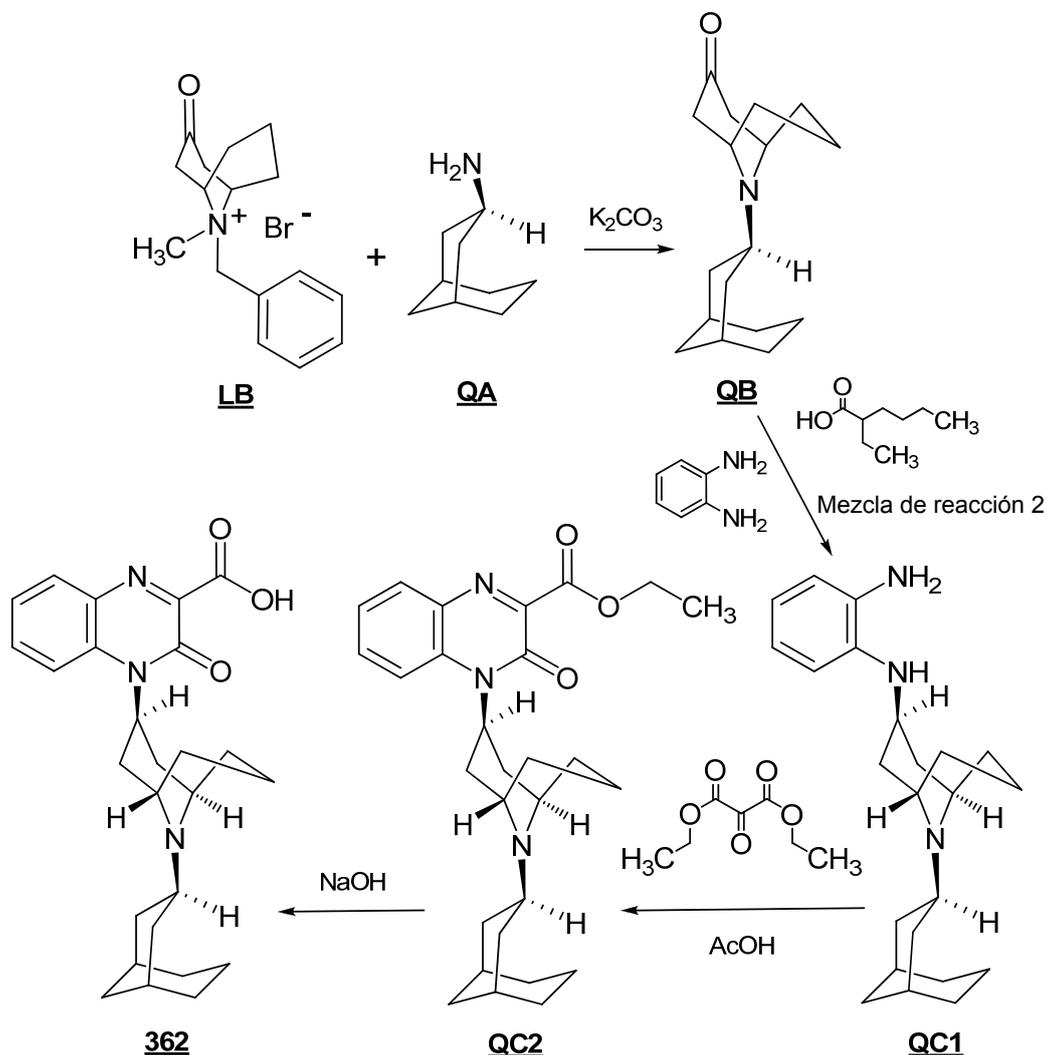
[0369] Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la invención y, no deben considerarse, en modo alguno, como limitativos de las reivindicaciones.

5.1 Ejemplo 1

[0370]



[0371] Una mezcla del compuesto de fórmula **LA** (10,00g, 65,4mmol, Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD) y el compuesto de fórmula **EB** (bromometil)benzeno (17 g, 65,4 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) se sometió a reflujo en acetona (150mL) durante 3 horas, se enfrió, se filtró, se lavó dos veces con Et₂O (30 mL por cada lavado), se lavó dos veces con hexanos (30 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida para proporcionar 10g del compuesto de fórmula **LB**, bromuro de 9-metil-9-bencil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, en forma de un sólido blanco (rendimiento 47%).



5
10
[0372] A una mezcla del compuesto de fórmula **QA** ((*exo*)-bicyclo[3.3.1]nonan-3-amina, 1.222 mg, 8,78 mmol), K_2CO_3 (121,3 mg, 0,878 mmol), EtOH (10 mL), y agua (3 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó una mezcla del compuesto de fórmula **LB** (2.846 mg, 8,78 mmol), EtOH (14 mL), y agua (16 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 90°C y se agitó durante 4 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se vertió hielo-agua (50 mL) en la mezcla de reacción para proporcionar un precipitado incoloro. Al precipitado se le adicionó $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL). La mezcla se sonicó; se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó dos veces con agua (8 mL por cada lavado), y se secó a 70°C durante 8 horas bajo presión reducida para proporcionar 1.020 mg del compuesto de fórmula **QB** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 45%).

15
[0373] La identidad del compuesto de fórmula **QB**, 9-((*exo*)-bicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

[0374] Compuesto **QB**: 1H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,26 (s, 1H), 1,43-1,69 (m, 13H), 1,85 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,22 (d, 2H), 2,63 (dd, $J=16,42, 6,32$ Hz, 2H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,69 (s, 2H); LC/MS: $m/z=262,1$ $[M+H]^+$ (Calc: 261).

20
[0375] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QB** (1.020 mg, 3,90 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 1,2-fenilendiamina (1.266 mg, 11,71 mmol, Sigma-Aldrich) y ácido 2-etilhexanoico (0,938 mL, 5,85 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos para proporcionar mezcla de reacción 1.

25
[0376] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de tetrahidrobórato de sodio (590 mg, 15,61 mmol, Sigma-Aldrich) en CH_2Cl_2 (10 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó ácido 2-etilhexanoico (8,75 mL,

54,6 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos para proporcionar mezcla de reacción 2.

5 **[0377]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la mezcla de reacción 1 a 0°C se adicionó la mezcla de reacción 2 por goteo a lo largo de un período de 15 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 30 minutos. Después de ello, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 60°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado (20mL), la mezcla se agitó durante 10 minutos, a continuación se extrajo dos veces con K₂CO₃ 1M acuoso/EtOAc (200mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido marrón. El sólido se cromatografió con una columna de gel de amino-sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente de EtOAc:n-hexano 0%:100% a EtOAc:n-hexano 30%:70% para proporcionar 815 mg del compuesto de fórmula **QC1** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 59%).

15 **[0378]** La identidad del compuesto de fórmula **QC1**, N¹-((endo)-9-((exo)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0379] Compuesto **QC1**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,02-1,83 (m, 17H), 2,01 (m, 5H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,06-3,45 (m, 6H), 3,76 (br, 1H), 6,61-6,82 (m, 4H); LC/MS: m/z=354,1 [M+H]⁺ (Calc: 353).

20 **[0380]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionó a una solución del compuesto de fórmula **QC1** (815 mg, 2,305 mmol) en tolueno (16 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C, 2-oxomalonato de dietilo (0,407 mL, 2,54 mmol, Sigma-Aldrich) y AcOH (0,145 mL, 2,54 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 130°C y se agitó durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite pegajoso. El aceite se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo dos veces con CHCl₃:H₂O (100 mL por cada extracción), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja. El sólido se cromatografió con una columna de gel de amino-sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 0%:100% a EtOAc:n-hexano 20%:80% para proporcionar 560 mg del compuesto de fórmula **QC2** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 52%).

[0381] La identidad del compuesto de fórmula **QC2**, 4-((endo)-9-((exo)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

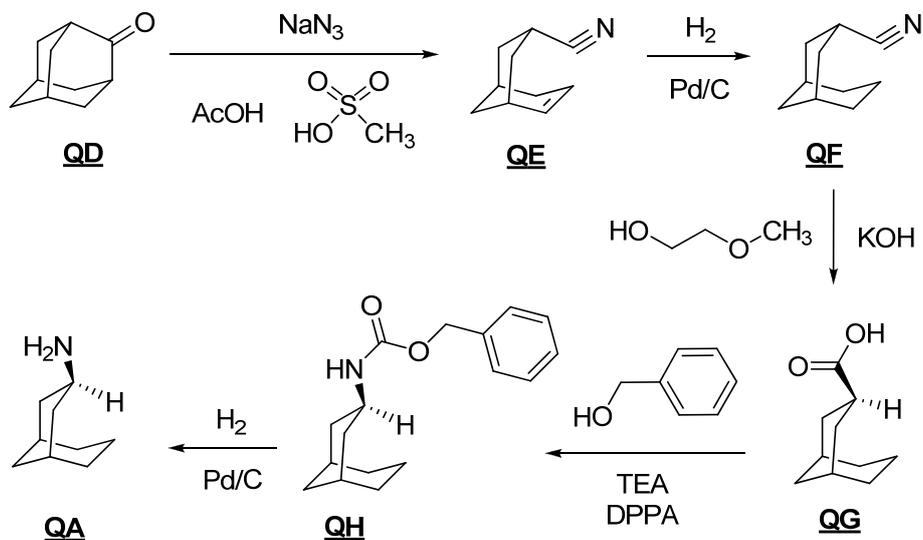
35 **[0382]** Compuesto **QC2**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,04-1,11 (m, 2H), 1,35-1,86 (m, 17H), 1,92-2,02 (m, 6H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 3H), 4,51 (q, J=7,07Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,63 (t, J=6,57Hz, 2H), 7,92 (d, J=8,08Hz, 1H); LC/MS: m/z=464,2 [M+H]⁺ (Calc: 463).

40 **[0383]** A una suspensión del compuesto de fórmula **QC2** (561 mg, 1,21 mmol) en EtOH (15mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó NaOH acuoso 2N (1,812 mL, 3,62 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (10 mL) para formar una solución incolora, se neutralizó con HCl acuoso 2N (2,3 mL), y se sonicó para proporcionar un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 75°C durante 5 horas bajo presión reducida para proporcionar 396 mg de compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 75%).

45 **[0384]** La identidad del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**, ácido 4-((endo)-9-((exo)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

50 **[0385]** Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 0,83 (dq, J=8,72, 2,78Hz, 1H), 1,22 (s, 1H), 1,38 (br, 1H), 1,54 (d, J=12,63Hz, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,05 (t, J=13,89Hz, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,51 (dd, J=19,71, 11,12Hz, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,98 (t, J=12,38Hz, 2H), 4,11-4,22 (m, 3H), 6,65 (br, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,93 (t, J=7,83Hz, 1H), 8,16 (d, J=8,08Hz, 1H), 8,96 (dd, J=7,83, 6,32Hz, 1H), 10,89 (s, 1H); LC/MS (100%, t_r=1,55 min): m/z=436,2 [M+H]⁺ (Calc: 436).

55 **[0386]** Teniendo en cuenta los procedimientos proporcionados en J.A. Peters, J.M. Van Der Toorn y H. Van Bakkum, *Tetrahedron* 31:2273-2281 (1975) y "Diphenylphosphoryl azide a new convenient reagent for a modified Curtius rearrangement and for peptide synthesis", T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:6202-6205 (1972), se preparó el compuesto de fórmula **QA** de la manera siguiente.



[0387] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QD** (adamantan-2-ona, 60 g, 399 mmol, Sigma-Aldrich) en AcOH (251 mL, 4.394 mmol) y ácido metano sulfónico (182,00 mL, 2.803 mmol, Sigma-Aldrich) a una temperatura de 20°C se adicionó azida de sodio (29,9 g, 459 mmol) en porciones durante 45 min. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 20°C a 25°C. Después de ello, se vertió hielo-agua (1L) en la mezcla de reacción para proporcionar un precipitado blanco que se recogió mediante filtración, se lavó con agua (400 mL), y se secó a 60°C durante 4 horas bajo presión reducida para proporcionar 40,78 g del compuesto de fórmula **QE** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 69%).

[0388] La identidad del compuesto de fórmula **QE**, biciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonitrilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0389] Compuesto **QE**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,53 (d, J=12,67Hz, 1H), 1,72-2,05 (m, 5H), 2,23 (dt, J=17,91Hz, 8,11Hz, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,96 (dd, J=9,63, 4,06Hz, 1H), 5,85-5,95 (m, 2H).

[0390] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla del compuesto de fórmula **QE** (5.260 mg, 35,7 mmol), paladio al 10% sobre carbono (570 mg, 0,536 mmol, Sigma-Aldrich), y MeOH (150mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Después de retirar mediante filtrado el Pd/C, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc:n-hexano 3%:97% a EtOAc:n-hexano 20%:80% para proporcionar 3.500 mg del compuesto de fórmula **QF** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 66%).

[0391] La identidad del compuesto de fórmula **QF**, biciclo[3.3.1]nonan-3-carbonitrilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0392] Compuesto **QF**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,22 (m, 1H), 1,38-1,59 (m, 8H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H).

[0393] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionó a una solución del compuesto de fórmula **QF** (2.530 mg, 16,95 mmol) en 2-metoxietanol (26,9 mL, 339 mmol) a una temperatura de aproximadamente 25°C, KOH (4.280 mg, 76 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 120°C y se agitó durante 16h. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó HCl acuoso 2N de modo que el pH se situó entre 3 a 4, y se formó un precipitado marrón claro. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 70°C durante 3 horas bajo presión reducida para proporcionar un sólido marrón claro, cuya ¹H NMR demostró que era una mezcla 1:9 de isómeros *endo:exo*.

[0394] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de la anterior mezcla de isómeros *endo:exo* en 2-metoxietanol (73,5 mL, 932 mmol) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó KOH (4.756 mg, 85 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 120°C y se agitó durante 16 h. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó HCl acuoso 2N de modo que el pH se situó entre 3 a 4, y se formó un precipitado marrón claro. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 70°C durante 3 horas bajo presión reducida para proporcionar 2.187 mg del compuesto de fórmula **QG** en forma de un sólido marrón claro, con un punto de fusión de 126-128°C y presente solo como el isómero *exo* (rendimiento 77%).

[0395] La identidad del compuesto de fórmula **QG**, ácido (*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR.

5 [0396] Compuesto **QG**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,52-1,85 (m, 10H), 1,96 (t, $J=6,59\text{Hz}$, 4H), 3,10-3,19 (m, 1H).

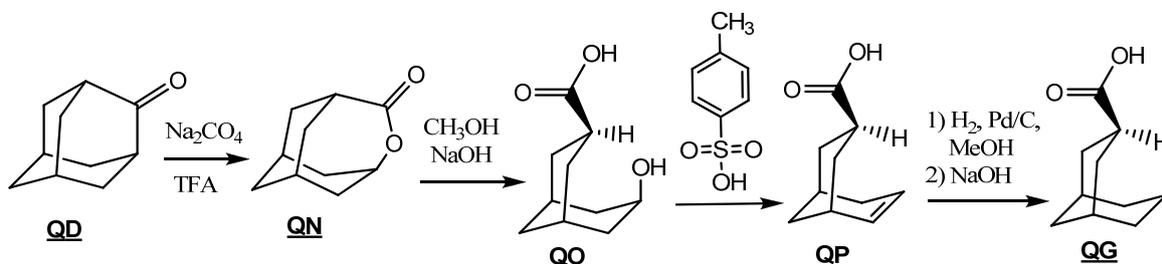
[0397] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionó a una solución del compuesto de fórmula **QG** (2.680 mg, 15,93 mmol) en tolueno (25 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C , TEA (2,65 mL, 19,12 mmol, Sigma-Aldrich) y DPPA (4,5 mL, 19,12 mmol, Sigma-Aldrich). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 70°C y se agitó durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo claro, el cual se secó bajo presión reducida a una temperatura de aproximadamente 25°C . Al aceite se adicionó fenilmetanol (4,77 mL, 45,9 mmol, Sigma-Aldrich). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 90°C y se agitó durante 1,5 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 2%:98% a EtOAc:n-hexano 10%:90% para proporcionar 4.270 mg del compuesto de fórmula **QH** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 98%).

[0398] La identidad del compuesto de fórmula **QH**, (*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-ilcarbamato de bencilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0399] Compuesto **QH**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,32 (td, $J=12,25, 3,71\text{Hz}$, 2H), 1,44-1,80 (m, 8H), 1,97-2,09 (m, 4H), 4,28-4,46 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H); LC/MS: $m/z=274,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calc: 273).

25 [0400] Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **QH** (4.456 mg, 16,30 mmol), paladio al 10% sobre carbono (694 mg, 0,652 mmol), y EtOH (50mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. Después de retirar mediante filtración el Pd/C y lavar con EtOH, la mezcla se concentró bajo presión reducida a un volumen de 20 mL. La solución de EtOH contenía 2.270 mg (16,30 mmol) del compuesto de fórmula **QA**.

30 [0401] Alternativamente, el compuesto de fórmula **QG** se preparó a partir del compuesto de fórmula **QD** de la manera siguiente.



35 [0402] El compuesto de fórmula **QD** (200g, 1,33mol) se disolvió en ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 L, Sigma-Aldrich) y se enfrió a 0°C mediante un baño de hielo/MeOH. A esta mezcla agitada mecánicamente se adicionó percarbonato de sodio (417,64 g, 2,66 mol) en porciones de modo que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 5°C . Se retiró el baño frío y se permitió que la mezcla de reacción se temperara a una temperatura de aproximadamente 25°C . Después de 2,5 horas agitando a aproximadamente 25°C , se adicionó agua desionizada (1L) a lo largo de 5 minutos seguido por la adición de DCM (2L). La capa de DCM se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 209 g del compuesto de fórmula **QN** en forma de un sólido cristalino blanco (rendimiento 95%).

45 [0403] La identidad del compuesto de fórmula **QN**, 4-oxa-triciclo[4.3.1.1*3,8*]undecan-5-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y TLC.

[0404] Compuesto **QN**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 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 (SiO_2 , EtOAc:hexanos 1:1) $R_f=0,8$ (visualizado con pulverización de reactivo de azul de molibdeno).

50 [0405] A una mezcla del compuesto de fórmula **QN** (165,52g, 1,0 mol) y MeOH (200 mL) se adicionó NaOH 10M (600 mL). Después de ello, la mezcla de reacción resultante en agitación se calentó a reflujo durante 24h. Después de enfriar a una temperatura de aproximadamente 25°C , la mezcla se concentró bajo presión reducida y se adicionó agua desionizada (4L). La solución resultante se agitó y se acidificó con HCl concentrado a un pH de aproximadamente 2,5.

El precipitado blanco que se formó se dejó en agitación con enfriamiento en baño de hielo durante 1 hora y a continuación se filtró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto parcialmente secado de fórmula **QO**.

5 **[0406]** La identidad del compuesto de fórmula **QO**, ácido *exo*-7-hidroxibiciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y TLC.

10 **[0407]** Compuesto **QO**: ^1H NMR: 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, EtOAc:hexanos:AcOH 2:1:0,1) $R_f=0,3$ (visualizado con pulverización de reactivo de azul de molibdeno). La ^1H -NMR indicó que el compuesto de fórmula **QO** era aproximadamente entre un 97% y un 98% puro y una NMR por espectroscopia de efecto nuclear Overhauser ("NOESY") indicó que solo estaba presente el isómero *exo*.

15 **[0408]** El compuesto de fórmula **QO** de la etapa anterior se suspendió en tolueno (1,2 L) y a esto se adicionó TsOH (35,6 mL, 0,5 mol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante en agitación se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua durante 2 horas. Después de enfriar a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó agua desionizada (1L). La capa de tolueno se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula **QP**, el cual, aunque no se hizo, si se desea, se podría recristalizar a partir de ciclohexano.

20 **[0409]** La identidad del compuesto de fórmula **QP**, ácido *exo*-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y TLC.

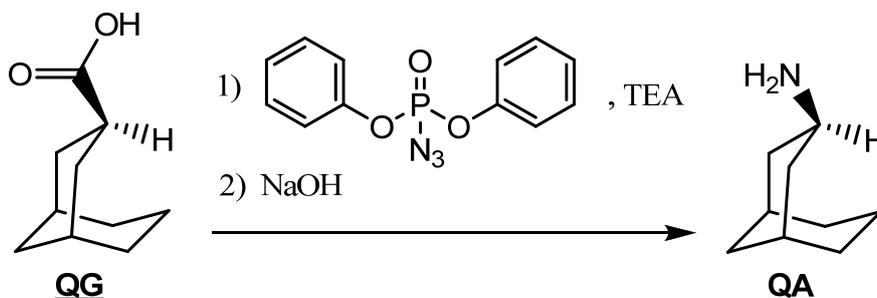
25 **[0410]** Compuesto **QP**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl₃): 10,45 (1H, bs), 5,85 (1H, m), 5,70 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,37 (2H, m), 2,11 (1H, m), 1,81 (3H, m), 1,61 (4H, m); TLC (SiO₂, 1:1:0,1 EtOAc:hexanos:AcOH) $R_f=0,8$ (visualizado con pulverización de reactivo de azul de molibdeno). La ^1H -NMR indicó que el compuesto de fórmula **QP** era aproximadamente entre un 97% y un 98% puro y la NOESY indicó que solo estaba presente el isómero *exo*.

30 **[0411]** El compuesto de fórmula **QP** de la etapa anterior se adicionó a EtOAc:MeOH 6:1 (700 mL). Esta mezcla se dividió en dos lotes y a cada lote se adicionó paladio al 10% sobre carbono (0,01 mol). Bajo una atmósfera de hidrógeno de 50psi, se agitó cada lote a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 2 horas. Los lotes se combinaron, se filtraron a través de CELITE, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida a 50°C para proporcionar un sólido pegajoso de color crema del cual se determinó que era una mezcla del producto deseado y su éster metílico. Se adicionaron MeOH (600 mL) y NaOH 3M (300 mL) al sólido. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua desionizada (3L) y se adicionó HCl concentrado hasta que el pH fue de aproximadamente 2. A continuación se adicionó DCM (3 L). Se separaron las capas resultantes y se lavó la capa acuosa con DCM (2 L). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 147,34 g del compuesto de fórmula **QG** en forma de un sólido cristalino blanco (rendimiento 88% para tres etapas).

40 **[0412]** La identidad del compuesto de fórmula **QG** se confirmó utilizando ^1H NMR y TLC.

45 **[0413]** Compuesto **QG**: ^1H NMR: 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, EtOAc:hexanos:AcOH 1:1:0,1) $R_f=0,8$ (visualizado con pulverización de reactivo de azul de molibdeno).

[0414] Alternativamente, el compuesto de fórmula **QA** se preparó a partir del compuesto de fórmula **QG** de la manera siguiente.



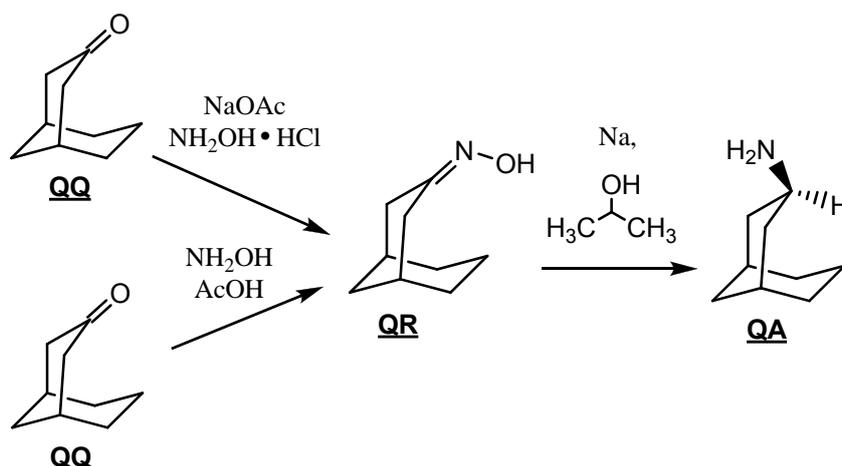
50 Bajo una atmósfera de argón, a una solución del compuesto de fórmula **QG** (5,23 g, 31,13 mmol) en tolueno (50mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó TEA (4,77 mL, 34,24 mmol) y DPPA (7,40 mL, 34,24 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 75°C y se agitó durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 70°C y se concentró a sequedad bajo presión

reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se enfrió a 5°C y se adicionó THF (50 mL). Mientras se agitaba, la mezcla se enfrió adicionalmente a 0°C y se adicionó una solución de NaOH (3,73 g, 93,39 mmol) en agua desionizada (25mL) mediante goteo a lo largo de 15 minutos mientras que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y a continuación se trató con HCl concentrado hasta que el pH fue de aproximadamente 8. Se adicionó agua desionizada (100 mL); se formó un precipitado blanco. La mezcla se agitó unos 30 minutos adicionales a 0°C. El precipitado se recogió mediante filtración bajo presión reducida y a continuación se suspendió en NaOH 1M:Et₂O 1:1 (500 mL). La mezcla se agitó hasta que desaparecieron todos los sólidos. Al terminar la agitación, las capas que se formaron fueron separadas y la capa acuosa se lavó con Et₂O (250 mL). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se filtraron. Al filtrado se adicionó HCl 2M en Et₂O (38 mL, 77,83 mmol); se formó un sólido blanco. La mezcla se enfrió a -5°C y se agitó por 1 hora más. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida a 50°C para proporcionar 4,1 g del compuesto de fórmula **QA** como la sal difenilfosfato (rendimiento 75%).

[0415] La identidad del compuesto de fórmula **QA** se confirmó utilizando ¹H NMR y TLC.

[0416] Compuesto **QA**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CD₃OD): 3,91 (1H, m), 2,08 (4H, m), 1,71 (4H, m), 1,59 (6H, m); TLC (SiO₂, DCM:MeOH:NH₃ 1:1:0,1) R_f=0,4 (visualizado con pulverización de reactivo de azul de molibdeno).

[0417] Alternativamente, teniendo en cuenta los procedimientos proporcionados en F.I. Carroll, M.S. Melvin, M.C. Nuckols, S.W. Mascarella, H.A. Navarro, y J.B. Thomas, *J. Med. Chem.* 49:1781-1791 (2006), se preparó el compuesto de fórmula **QA** a partir del compuesto de fórmula **QQ** de la manera siguiente.



[0418] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QQ** (biciclo[3.3.1]nonan-3-ona, 975 mg, 7,05 mmol) en EtOH (40 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó acetato de sodio (1,157 mg, 14,11 mmol, Sigma-Aldrich) y clorhidrato de hidroxilamina (980 mg, 14,11 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 2 horas. Después de ello, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y a continuación se extrajo tres veces con EtOAc (30 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron (MgSO₄), y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 800 mg del compuesto de fórmula **QR** en forma de un sólido amarillo (rendimiento 76%).

[0419] La identidad del compuesto de fórmula **QR**, biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0420] Compuesto **QR**: ¹H NMR: δ_H (CDCl₃): 1,40 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 8H), 1,99-2,17 (m, 3H), 2,40 (d, J=8,0Hz, 2H), 3,20 (d, J=16Hz, 1H).

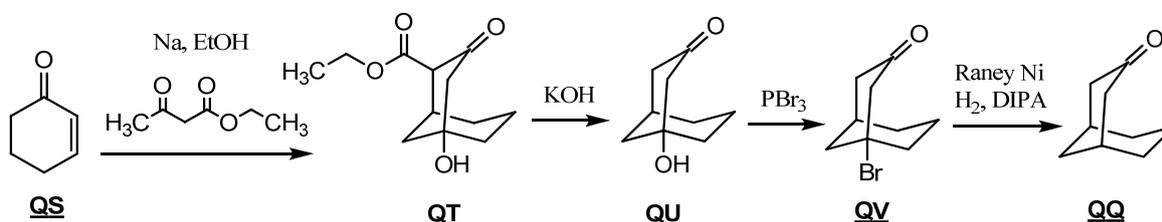
[0421] Alternativamente, el compuesto de fórmula **QR** se preparó a partir del compuesto de fórmula **QQ** de la manera siguiente. A una solución del compuesto de fórmula **QQ** (390 g, 2,822 mol) en THF seco (2L) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 50% hidroxilamina acuosa (207,5 mL, 3,386 mol, Sigma-Aldrich) seguido por ácido acético (204 mL, 3,386 mol); después de ello, la temperatura de la mezcla de reacción resultante ascendió a 35°C. Mientras se agitaba, la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (2 L) y se neutralizó con bicarbonato de sodio. La porción orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 L). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se secó a 50°C durante 16 horas bajo presión reducida en un horno de vacío para proporcionar 417 g del compuesto de fórmula **QR** en forma de un sólido blanco (rendimiento 96,5%).

[0422] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión en reflujo de sodio (2,401 g, 104 mmol, Sigma-Aldrich) en tolueno (20 mL) a 115°C se adicionó una mezcla del compuesto de fórmula **QR** (1,60 g, 10,44 mmol) y 2-propanol (8 mL) por goteo a lo largo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. Se adicionó 2-propanol (3 mL) adicional por goteo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta que se consumió el sodio. Después de ello, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y a continuación se templó (*quenched*) mediante la adición de agua (20 mL). La porción orgánica se separó y se lavó dos veces con HCl 1N (30 mL por cada lavado). La solución ácida se alcalinizó mediante la adición de NaOH 2N (50 mL) y se extrajo tres veces con Et₂O (50 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula **QA**.

[0423] La identidad del compuesto de fórmula **QA** se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0424] Compuesto **QA**: ¹H NMR: δ_H (CDCl₃): 3,38 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,70-1,20 (m, 10H).

[0425] Teniendo en consideración los procedimientos proporcionados en "Improved synthetic methods for bicyclo[3.3.1]nonan-3-one", T. Mosose and O. Muraoka, *Chem. Pharmaceut. Bull.* 26(1):288-295 (1978), se preparó el compuesto de fórmula **QQ** de la manera siguiente.



[0426] Bajo una atmósfera de nitrógeno y con agitación mecánica, se adicionaron a EtOH (2 L) pequeños trozos de sodio (63,2 g, 2,746 mol). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se agitó bajo condiciones de reflujo suaves hasta la disolución del sodio (aproximadamente 1 hora). Después de ello, se adicionó 3-oxobutanoato de etilo (357,4 g, 2,746 mol, Sigma-Aldrich) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de ello, el compuesto de fórmula **QS** (ciclohex-2-enona, 220 g, 2,288 mol, Sigma-Aldrich) se adicionó en gotas a lo largo de 30 minutos. La mezcla de reacción color naranja resultante se agitó bajo reflujo durante 48 horas. El primer lote de la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta alcanzar aproximadamente la mitad de su volumen original y se vertió en hielo picado (aproximadamente 2 kg). Se repitió el procedimiento anterior para proporcionar un segundo lote. Los dos lotes se combinaron, la mezcla se acidificó a un pH de 5 con HCl concentrado, y se extrajo dos veces con EtOAc (2 L por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un aceite color naranja. El aceite se adsorbió sobre gel de sílice (1 kg) y se aplicó a un cromatógrafo *flash* con una columna de gel de sílice (2kg) eluida con un gradiente de EtOAc:hexanos 0%:100% a EtOAc:hexanos 50%:50% para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en hexanos (1L). Con agitación mecánica, la solución se enfrió a -10°C mediante un baño de hielo/MeOH, se sembró con un cristal del producto deseado, se agitó durante aproximadamente 1 hora, a continuación se filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar 753 g del compuesto de fórmula **QT**, 5-hidroxi-3-oxobicyclo[3.3.1]nonan-2-carboxilato de etilo, en forma de un sólido blanco (rendimiento 73%).

[0427] El compuesto de fórmula **QT** (500g, 2,210 mol) fue disuelto en EtOH (2,5 L). Se adicionó KOH (371,8 g, 6,63 mol) en agua (2,5 L) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo con agitación durante 5,5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta alcanzar aproximadamente la mitad de su volumen original, se vertió en agua (3 L), y se extrajo dos veces con DCM (3 L por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en tolueno (2 L). La solución se agitó de manera mecánica durante 1 hora a continuación se filtró para proporcionar 300 g del compuesto de fórmula **QU**, 1-hidroxibicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, en forma de un sólido amarillo claro (rendimiento 88%).

[0428] Con agitación mecánica, el compuesto de fórmula **QU** (500g, 3,2425mol) se disolvió en DCM seco (2 L) y se enfrió a -30°C. Se adicionó tribromuro de Fósforo (965,5 g, 3,5667 mol, Sigma-Aldrich) en DCM (1L) en porciones a lo largo de 30 minutos. La solución resultante naranja roja se dejó calentar lentamente a 10°C a lo largo de 3 horas. Con agitación mecánica, la mezcla se vertió en hielo picado (3 kg), se diluyó con hexanos (3L), y la porción orgánica se separó. La porción orgánica se lavó con agua (4L), se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (4L), se secó (MgSO₄), y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 570,5g del compuesto de fórmula **QV**, 1-bromobicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, como cristales amarillos claros los cuales se secaron bajo presión reducida y a continuación se almacenaron bajo una temperatura por debajo de 0°C bajo argón (rendimiento 81%). Como es relativamente inestable, es importante que la porción orgánica se alcalinice adecuadamente y también que se seque

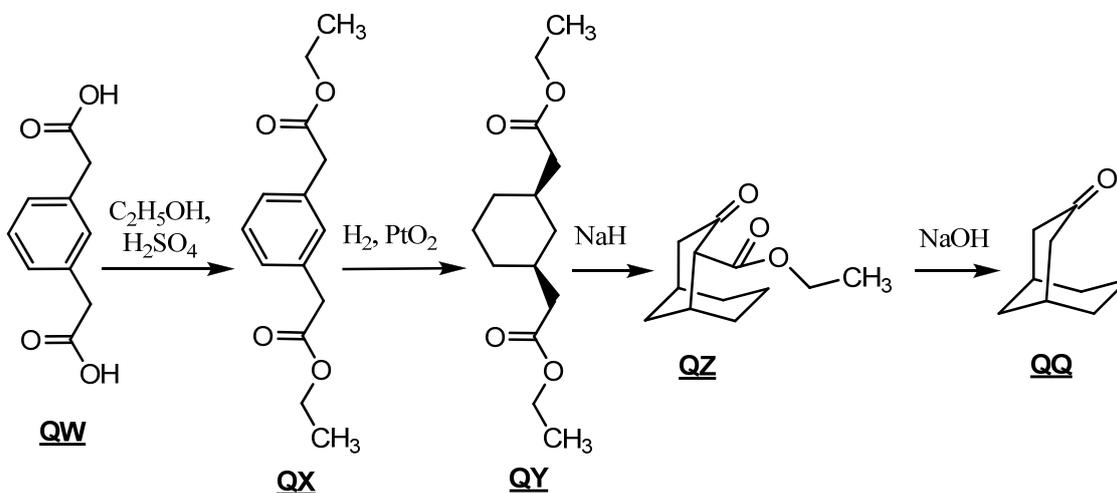
bien o el compuesto de fórmula **QV** puede descomponerse en reposo. En su lugar, si se forma una emulsión cuando se usa DCM, la reacción se puede llevar a cabo en tolueno seco para facilitar el desarrollo.

5 **[0429]** Níquel Raney (aproximadamente 10g, Sigma-Aldrich) se lavó dos veces con THF seco (50mL por cada lavado) y a continuación se suspendió en THF seco (50 mL). A esto se adicionó una mezcla del compuesto de fórmula **QV** (100 g, 0,4604 mol) y THF seco. Después de ello, se adicionó diisopropilamina (DIPA, 71mL, Sigma-Aldrich) y bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se agitó en un Hidrogenador Parr a 60psi durante aproximadamente 3 horas hasta que no se capturó más hidrógeno. Es importante garantizar que la reacción ha llegado a

10 de manera sustancial hasta el final antes de proseguir. Esto se puede realizar utilizando TLC (SiO₂, hexanos:DCM 1:1) en el cual el compuesto de fórmula **QQ** posee un R_f ligeramente menor que el compuesto de fórmula **QV**. Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla fue cuidadosamente filtrada a través de CELITE, la almohadilla del filtro se lavó con EtOAc (250 mL), y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar una goma amarilla clara. La goma se sometió a cromatografía *flash* con una columna de gel de sílice eluida con hexanos:EtOAc 5:1 para proporcionar un sólido blanco. El sólido fue cristalizado a -30°C a partir de hexanos (100 mL) para proporcionar 60 g del

15 compuesto de fórmula **QQ** en forma de un sólido blanco (rendimiento 95%).

[0430] Alternativamente, teniendo en consideración los procedimientos proporcionados en H.K. Hall, *J. Org. Chem.* 28:3213-3214 (1963), se preparó el compuesto de fórmula **QQ** de la manera siguiente.



[0431] A una solución del compuesto de fórmula **QW** (ácido 2,2'-(1,3-fenilén)diacético, 50 g, 0,26 mol, TCI-US, Portland, OR) en EtOH (500mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó ácido sulfúrico concentrado (2 mL). La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla se concentró hasta aproximadamente 200 mL bajo presión reducida y se diluyó con tolueno (400 mL). La mezcla se lavó con agua (100 mL), se lavó con salmuera (100 mL), y se concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 63 g del compuesto de fórmula **QX** como un aceite incoloro (rendimiento 98%).

25

[0432] La identidad del compuesto de fórmula **QX**, 2,2'-(1,3-fenilén)diacetato de dietilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

30

[0433] Compuesto **QX**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,26-7,3 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 3H), 4,15 (q, J=7,1 Hz, 4H), 3,6 (s, 4H), 1,25 (t, J=7,2Hz, 6H).

[0434] Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **QX** (63 g, 0,25 mol), dióxido de platino (2 g, 0,09 mol, Sigma-Aldrich), y ácido acético (250 mL) a 30°C se desgasificó y se agitó durante 15 horas. La mezcla se sometió a una corriente de argón y se diluyó con agua (40mL). Se retiró el catalizador mediante filtración. La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta aproximadamente (200 mL) y a continuación se diluyó con tolueno (400 mL). La mezcla se lavó dos veces con agua (100 mL por cada lavado), se lavó dos veces con NaHCO₃ (100 mL por cada lavado), y se lavó con salmuera (100 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula **QY** como un aceite incoloro.

35

40

[0435] La identidad del compuesto de fórmula **QY**, 2,2'-((*cis*)-ciclohexano-1,3-diil)diacetato de dietilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

45

[0436] Compuesto **QY**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 4,15 (q, J=7,2Hz, 4H), 2,17 (d, J=7,0Hz, 4H), 1,4-1,9 (m, 6H), 1,25 (t, J=7,1Hz, 6H), 0,83-0,92 (m, 2H), 0,71 (dd, J=11,8, 11,9Hz, 2H).

5 [0437] El compuesto de fórmula **QY** de la etapa anterior se disolvió en DME seco (300 mL). Se adicionó hidruro de sodio (15 g, Sigma-Aldrich) y la suspensión resultante se calentó a 94°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla se vertió lentamente en hielo-agua (500 mL). La mezcla se extrajo a continuación cuatro veces con EtOAc (200 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula **QZ**, 3-oxobicyclo[3.3.1]nonano-2-carboxilato de etilo.

10 [0438] El compuesto de fórmula **QZ** de la etapa anterior se disolvió en EtOH (150 mL). Se adicionó NaOH (30 g, 0,75 mol) en agua (150 mL) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 8 horas. Después de ello, la mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con salmuera (150 mL), y se extrajo tres veces con Et₂O (150 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 18g del compuesto de fórmula **QQ** en forma de un sólido blanco (rendimiento 51% durante tres etapas).

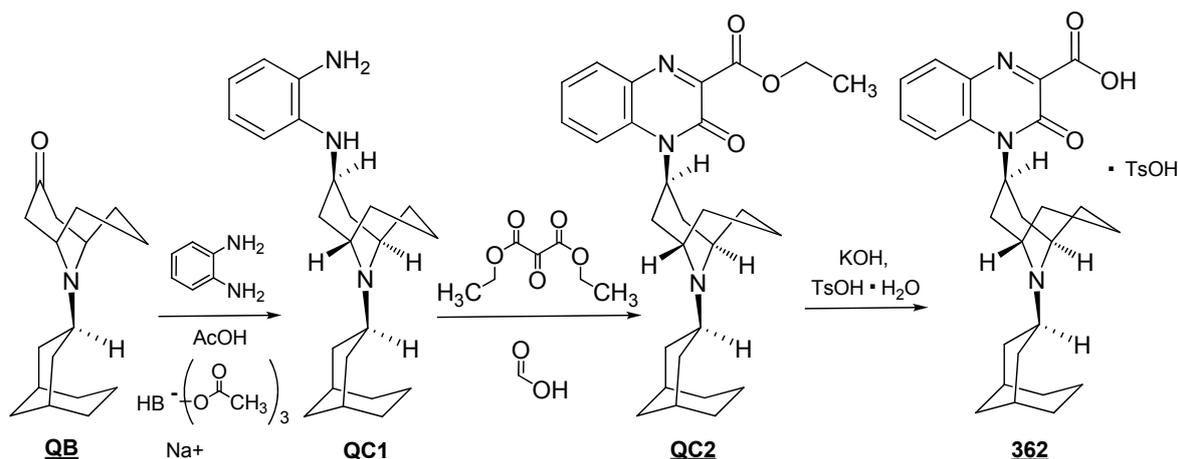
15 [0439] La identidad del compuesto de fórmula **QQ** se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0440] Compuesto **QQ**: ¹H NMR: δ_H (CDCl₃): 2,52-1,31 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 5H), 1,54-1,32 (m, 2H).

5.2 Ejemplo 2

20

[0441] También se preparó el Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** de la manera siguiente.

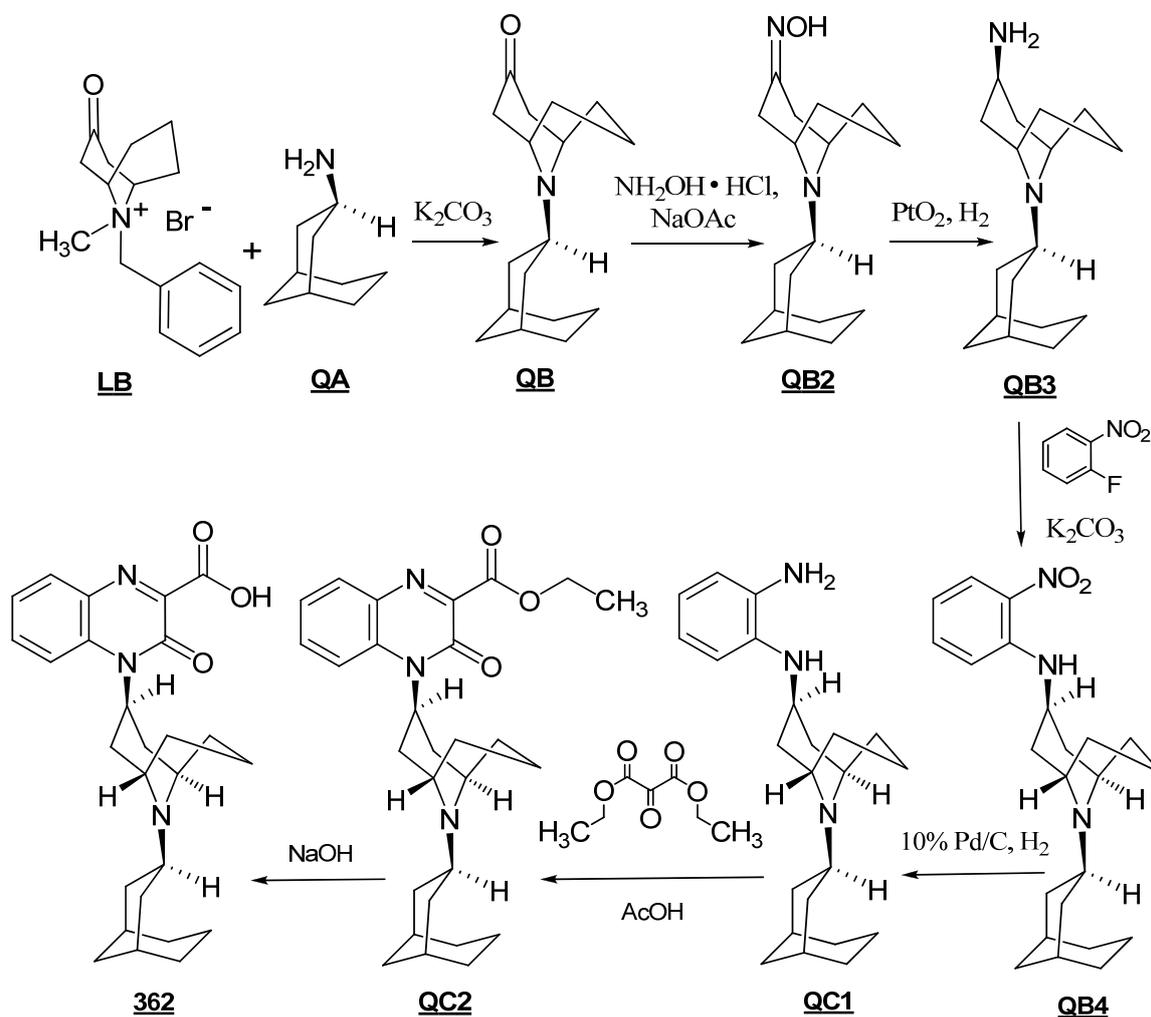


25

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QB** (15 g, 57,38 mmol) y 1,2-fenilendiamina (18,62 g, 172,14 mmol) en DME (38 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó ácido acético (15 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 16 horas para proporcionar mezcla de reacción 3. A una suspensión de triacetoxi borohidruro de sodio (42,56 g, 200,53 mmol) en DME (75 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó en gotas mezcla de reacción 3 a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con más DME (23 mL) y a continuación se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 5 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y a continuación se adicionó agua (75 mL) en gotas a lo largo de 30 minutos mientras que la temperatura de la mezcla de reacción ascendió de 0°C a una temperatura de aproximadamente 25°C. La mezcla fue entonces extraída con CHCl₃:H₂O (225 mL:75 mL) y el extracto de CHCl₃ se lavó con AcOH acuoso 10% (75 mL). Las porciones acuosas fueron combinadas y extraídas con CHCl₃ (75 mL). Después de ello, las porciones de CHCl₃ fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄), y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un aceite. Al aceite se adicionó MeOH; la mezcla a continuación se concentró bajo presión reducida. Se calentó el producto a 40°C y se adicionó MeOH (45 mL) y NaOH 8N (38 mL) de modo que el pH se situó entre 8 y 9 para proporcionar una solución negra. Después de una siembra con una pequeña cantidad del producto deseado (el compuesto de fórmula **QC1**), se formó un precipitado blanco. Se adicionaron agua (150 mL) y MeCN (45 mL) a la suspensión que contenía el precipitado y esta última se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 1,5 hora. Después de la filtración, el sólido resultante se lavó con MeCN:H₂O 1:1 (75 mL) y se secó bajo presión reducida a una temperatura de aproximadamente 25°C para proporcionar 12,05 g del compuesto de fórmula **QC1** (rendimiento 59,4%). Se adicionó NaOH 8N (1,5 mL) al filtrado a una temperatura de aproximadamente 25°C y el filtrado se agitó durante 1 hora para proporcionar un precipitado blanco el cual se recogió mediante filtración y se lavó con MeCN:H₂O 1:1 (75 mL) para proporcionar 3,93 g adicionales del compuesto de fórmula **QC1** (rendimiento 19,4%; rendimiento total 78,8%).

45

- 5 [0442] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 2-oxomalonato de dietilo (8,28 g, 47,52 mmol) y ácido fórmico (3,34 mL, 87,12 mmol) a una suspensión del compuesto de fórmula **QC1** (14 g, 39,6 mmol) en tolueno (140 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura dentro del intervalo desde 100°C a 110°C y se agitó durante aproximadamente 75 minutos. Después de
- 10 ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 50°C y se adicionó EtOAc (98 mL), seguido por la adición de NaHCO₃ acuoso 5% (112 mL) y THF (15 mL) de modo que el pH de la mezcla se situó dentro de 6 a 7. La porción orgánica se separó y se extrajo la porción acuosa con EtOAc (102 mL). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (50 mL) a una temperatura dentro del intervalo desde 50°C a 55°C. Se adicionó MeOH (280 mL) a la solución; se formó un precipitado
- 15 amarillo claro a una temperatura dentro del intervalo de 40°C a 45°C. Después de enfriar hasta aproximadamente 25°C, se adicionó agua (70 mL) a la suspensión que contenía el precipitado. Después de la filtración, el sólido resultante se lavó con MeOH (70 mL) para proporcionar un sólido blanco el cual se secó bajo presión reducida a una temperatura de aproximadamente 25°C para proporcionar 13,69 g del compuesto de fórmula **QD** (rendimiento 80,3%).
- 20 [0443] A una solución del compuesto de fórmula **QC2** (500 mg, 1,078 mmol) en THF (5 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó KOH 8N (0,202 mL, 1,618 mmol) en agua (0,5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de 80°C durante 1 hora de modo que se tornó clara. Después de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura entre 40°C y 50°C, se adicionó ácido *para*-toluensulfónico monohidrato (615 mg, 3,24 mmol, Sigma-Aldrich) en THF (2 mL). Se agitó la mezcla clara a una temperatura de 50°C durante 1 hora; se formó un
- 25 precipitado amarillo claro. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con THF:H₂O 4:1 (5 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida a 100°C durante 8 horas para proporcionar 539 mg de la sal tosilato del Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** en forma de un sólido amarillo claro (rendimiento 82%).
- 30 **5.3 Ejemplo 3**
- [0444] También se preparó el Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** de la manera siguiente.
- 35 [0445] A una solución del compuesto de fórmula **LA** (20,00 g, 130,5 mmol) en acetona (100 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó el compuesto de fórmula **EB** (15,5 mL, 130,55 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se filtró para proporcionar 34g del compuesto de fórmula **LB** en forma de un sólido blanco (rendimiento 81%).



- 5 **[0446]** A una solución del compuesto de fórmula **QA** (1,453 g, 10,44 mmol) en EtOH (3,1 mL) y agua (0,7 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó una mezcla de K₂CO₃ (144 mg, 1,04 mmol), el compuesto de fórmula **LB** (4,06 g, 12,53 mmol), EtOH (29 mL), y agua (18 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 90°C y se agitó durante 5 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0°C; se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se enjuagó con agua, y se recogió para proporcionar 1,58 g del compuesto de fórmula **QB** en forma de un sólido blanco (rendimiento 58%).
- 10 **[0447]** La identidad del compuesto de fórmula **QB** se confirmó utilizando ¹H NMR.
- [0448]** Compuesto **QB**: ¹H NMR: δ_H (CDCl₃): 1,50-1,70 (m, 14H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 4H), 2,20 (d, J=15,0Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,66 (m, 2H).
- 15 **[0449]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionaron clorhidrato de hidroxilamina (4,29 g, 61,8 mmol) y acetato de sodio (5,07 g, 61,8 mmol) a una suspensión del compuesto de fórmula **QB** (10,77 g, 41,2 mmol) en EtOH (215 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1,5 horas. Después de ello, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se templó (*quenched*) mediante la adición de agua (50mL), y a continuación se extrajo dos veces con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado:CHCl₃ (200 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 11,39 g del compuesto de fórmula **QB2** como un sólido amarillo claro (rendimiento > 99,5%).
- 20 **[0450]** La identidad del compuesto de fórmula **QB2**, 9-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima, se confirmó utilizando LC/MS.
- 25 **[0451]** Compuesto **QB2**: LC/MS: *m/z*=277,45 [M+H]⁺ (Calc: 276,42).

5 **[0452]** A una solución del compuesto de fórmula **QB2** (11,39 g, 41,2 mmol) en AcOH (203 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó óxido de platino (IV) (1,871 g, 8,24 mmol, Sigma-Aldrich). Bajo una atmósfera de nitrógeno a una presión de 5 atm, la mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 24 horas. Después de ello, la mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (100 mL), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo pegajoso. Se adicionó agua al aceite y la mezcla se neutralizó con amoníaco acuoso al 28% para proporcionar un precipitado blanco de tipo gel. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con una mezcla de CHCl₃:MeOH:H₂O (700 mL por cada extracción), se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 9,07 g de la forma *endo*-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-amina del compuesto de fórmula **QB3** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 84%).

10 **[0453]** La identidad del compuesto de fórmula **QB3**, 9-(*exo*-bicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-*endo*-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-amina, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

15 **[0454]** Compuesto **QB3**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 0,92-0,99 (m, 4H), 1,23-1,65 (m, 16H), 1,98 (m, 7H), 3,12 (s, 1H), 3,28 (s, 2H); LC/MS: *m/z*=263,15 [M+H]⁺ (Calc: 262,43).

20 **[0455]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QB3** (9,07 g, 34,6 mmol) en DMF (136 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionaron K₂CO₃ (7,16 g, 51,8 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (3,65 mL, 34,6 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. Después de ello, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se templó (*quenched*) mediante la adición de hielo-agua (100 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL); se formó un precipitado amarillo. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con agua (50mL por cada lavado), y se secó a 70°C durante 8 horas bajo presión reducida para proporcionar 11,98g del compuesto de fórmula **QB4** en forma de un sólido amarillo (rendimiento 90%).

25 **[0456]** La identidad del compuesto de fórmula **QB4**, 9-((*exo*-bicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-*N*-(2-nitrofenil)-9-(*endo*)-azabicyclo-[3.3.1]nonan-3-amina, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

30 **[0457]** Compuesto **QB4**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 0,85-2,02 (m, 26H), 2,45 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 4,03 (t, J=3,79Hz, 1H), 6,58 (t, J=7,58Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,08Hz, 1H), 7,40 (t, J=7,33Hz, 1H), 8,09 (dd, J=48,50, 7,58Hz, 2H); LC/MS: *m/z*=384,2 [M+H]⁺ (Calc: 383,5).

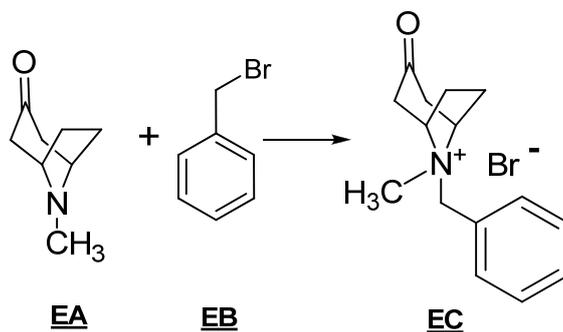
35 **[0458]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión del compuesto de fórmula **QB4** (11,98 g, 31,2 mmol) en MeOH (50 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó paladio al 10% sobre carbono (1,330 g, 1,249 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1,5 horas. Después de ello, se adicionó CHCl₃ (150mL) y la mezcla se filtró, se lavó con CHCl₃, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 11,04 g del compuesto de fórmula **QC1** en forma de un sólido verde claro (rendimiento > 99,5%). La identidad del compuesto de fórmula **QC1** se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

40 **[0459]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QC1** (11,04 g, 31,2 mmol) en tolueno (220 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionaron 2-oxomalonato de dietilo (6,02 mL, 37,5 mmol) y AcOH (2,143 mL, 37,5). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 130°C y se agitó durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite pegajoso. El aceite se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo dos veces con CHCl₃ (600 mL por cada extracción), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja. El sólido se sonicó utilizando *n*-hexano:Et₂O 4:1, se recogió mediante filtración, y se secó bajo presión reducida a 65°C durante 8 horas para proporcionar una primera porción del compuesto de fórmula **QC2** en forma de un sólido amarillo claro. El filtrado restante se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl₃:MeOH 100%:0% a CHCl₃:MeOH 95%:5% para proporcionar una segunda porción del compuesto de fórmula **QC2** en forma de un sólido amarillo claro; se obtuvo un total de 9,83 g (rendimiento combinado 67%). La identidad del compuesto de fórmula **QC2** se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

55 **[0460]** Después de ello, se preparó el Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** a partir del compuesto de fórmula **QC2** como se describe en el Ejemplo 1. La identidad del Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

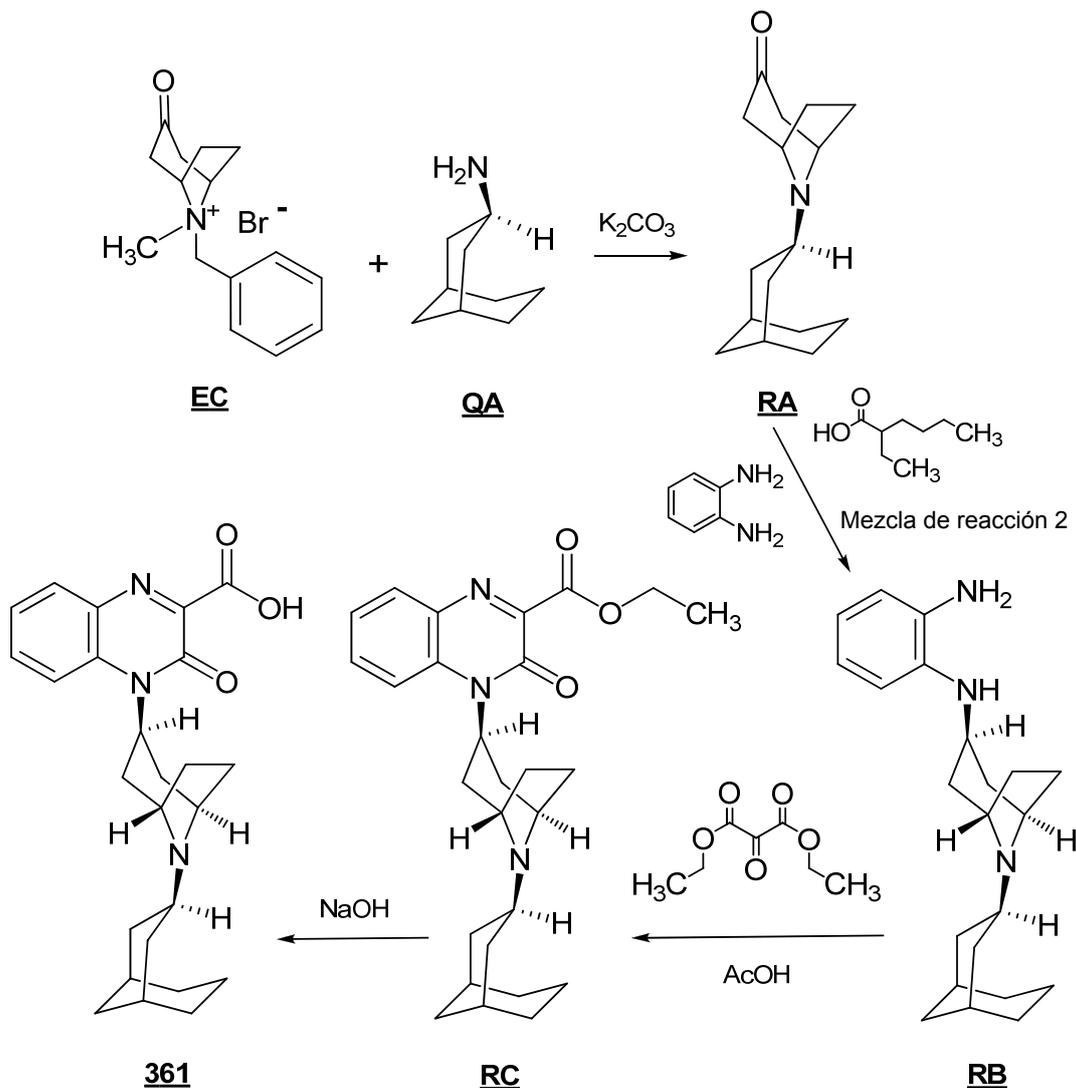
5.4 Ejemplo 4

60 **[0461]**



5 **[0462]** El compuesto de fórmula **EB** (6,5 g, 38 mmol) se adicionó a una mezcla del compuesto de fórmula **EA**, 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (5 g, 36 mmol, Sigma-Aldrich), en acetona (100 mL) a lo largo de 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora, y a continuación a 38°C durante 2 horas. Después de ello, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se filtró, y se lavó dos veces con hexanos (10 mL por cada lavado) para proporcionar 10 g del compuesto de fórmula **EC**, bromuro de 8-bencil-8-metil-3-oxo-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano, en forma de un sólido blanco (rendimiento 85%).

10



[0463] A una mezcla del compuesto de fórmula **QA** (2.270 mg, 16,30 mmol), K_2CO_3 (225,3 mg, 1,63 mmol), EtOH (20 mL), y agua (5 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó en gotas una mezcla del compuesto

- de fórmula **EC** (5.058 mg, 16,30 mmol), EtOH (20 mL), y agua (27 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 90°C y se agitó durante 4 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, a continuación se extrajo dos veces con EtOAc:H₂O (100 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc:n-hexano 20%:80% a EtOAc:n-hexano 80%:20% para proporcionar 2.030 mg del compuesto de fórmula **RA** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 50%).
- 5
- [0464]** La identidad del compuesto de fórmula **RA**, 8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- 10
- [0465]** Compuesto **RA**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,79 (m, 12H), 2,26 (m, 8H), 2,87 (d, J=13,64Hz, 2H), 3,52 (td, J=11,12, 5,56Hz, 1H), 3,99 (s, 2H); LC/MS: m/z=248,5 [M+H]⁺ (Calc: 247).
- 15
- [0466]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **RA** (2.029 mg, 8,20 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionaron 1,2-fenilendiamina (2.661 mg, 24,61 mmol) y ácido 2-etilhexanoico (1,971 mL, 12,30 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos para proporcionar mezcla de reacción 1.
- 20
- [0467]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de tetrahidrobórato de sodio (1.241 mg, 32,8 mmol) en CH₂Cl₂ (17 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó ácido 2-etilhexanoico (18,40 mL, 115 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos para proporcionar mezcla de reacción 2.
- 25
- [0468]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la mezcla de reacción 1 a 0°C se adicionó mezcla de reacción 2 en gotas a lo largo de un período de 15 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 30 minutos. Después de ello, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 60°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y a continuación se extrajo dos veces con K₂CO₃ 1M acuoso/EtOAc (150 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl₃:(10% NH₃ en MeOH) 97%:3% a CHCl₃:(10% NH₃ en MeOH) 80%:20% para proporcionar 874 mg del compuesto de fórmula **RB** en forma de un sólido amorfo amarillo claro (rendimiento 31%).
- 30
- 35
- [0469]** La identidad del compuesto de fórmula **RB**, N¹-((*endo*)-8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)benzen-1,2-diamina, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- 40
- [0470]** Compuesto **RB**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 0,91 (m, 3H), 1,26-2,10 (m, 20H), 2,35 (m, 2H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 6,57 (d, J=7,58Hz, 1H), 6,75 (m, 3H); LC/MS: m/z=340,6 [M+H]⁺ (Calc: 339).
- 45
- [0471]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **RB** (870 mg, 2,56 mmol) en xileno (15 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 2-oxomalonato de dietilo (0,494 mL, 3,07 mmol) y AcOH (0,176 mL, 3,07 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 130°C y se agitó durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo dos veces con EtOAc (100 mL por cada extracción), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja. El aceite se cromatografió con una columna de gel de amino-sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 5%:95% a EtOAc:n-hexano 30%:70% para proporcionar un sólido amarillo claro. El sólido se trituró con Et₂O:n-hexano 1:4 y se secó bajo presión reducida a 70°C para proporcionar 343 mg del compuesto de fórmula **RC** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 30%).
- 50
- 55
- [0472]** La identidad del compuesto de fórmula **RC**, 4-((*endo*)-8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- 60
- [0473]** Compuesto **RC**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 0,83-0,88 (m, 1H), 1,26 (dd, J=33,09, 17,94Hz, 3H), 1,51 (m, 11H), 1,91 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,79 (dt, J=11,62Hz, 3,66Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,50 (q, J=7,07Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,34 (t, J=7,07Hz, 1H), 7,61 (q, J=7,92Hz, 2H), 7,91 (d, J=7,58Hz, 1H); LC/MS: m/z=450,1 [M+H]⁺ (Calc: 449).
- [0474]** A una solución del compuesto de fórmula **RC** (343 mg, 0,763 mmol) en EtOH (10 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó NaOH acuoso 2N (1,144 mL, 2,289 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (2mL) para formar una solución de color amarillo claro, se neutralizó con HCl acuoso 2N (1,144 mL), y se sonicó para proporcionar un precipitado blanco.

El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 75°C durante 8 horas bajo presión reducida para proporcionar 312 mg de Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **361** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 97%).

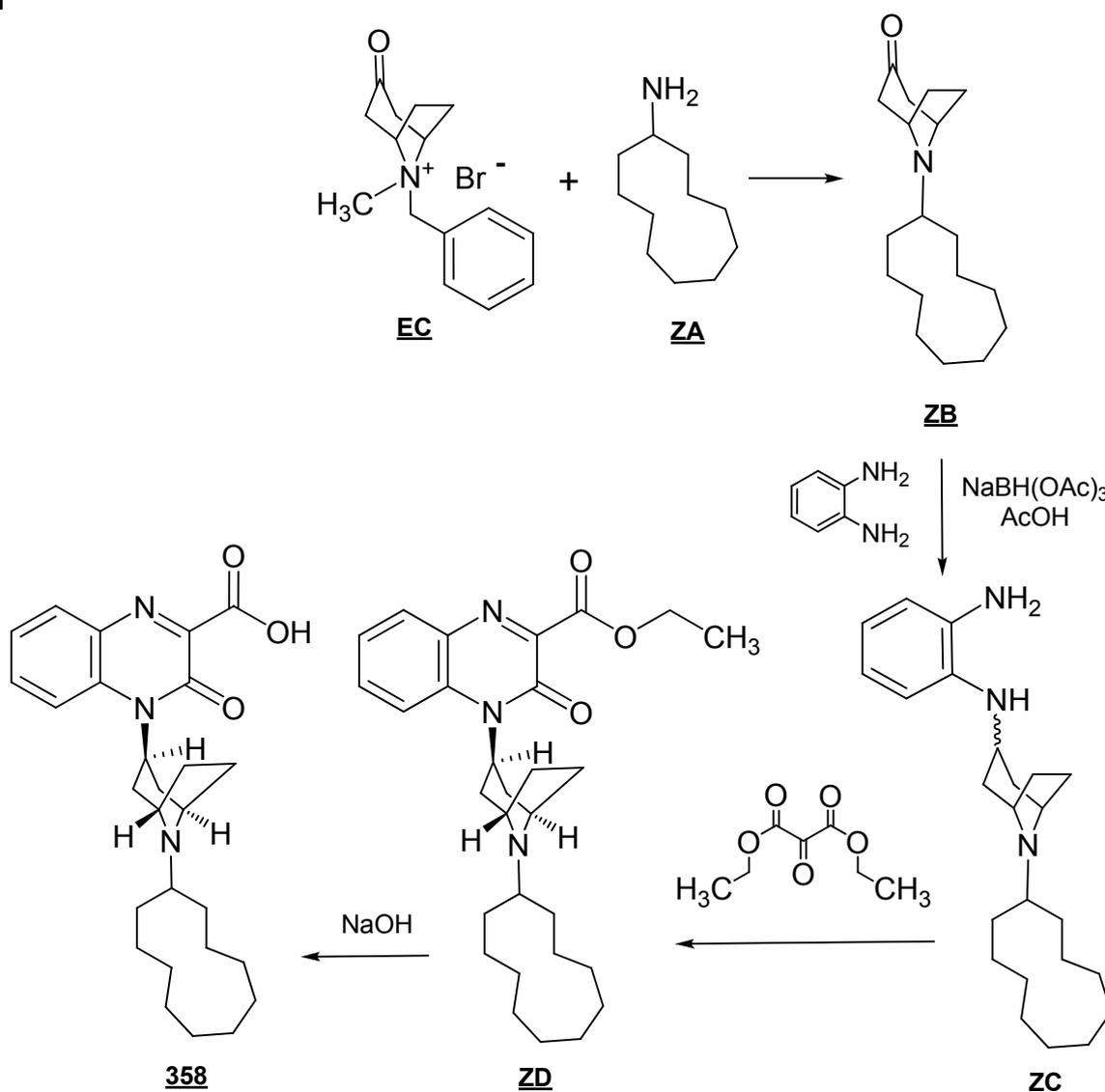
5 **[0475]** La identidad del Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **361**, ácido 4-((*endo*)-8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 **[0476]** El Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **361**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,86 (m, 2H), 1,64 (m, 6H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (dq, $J=9,09, 2,44\text{Hz}$, 2H), 2,42 (m, 9H), 3,01 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 4,26 (d, $J=1,01\text{Hz}$, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,55 (t, $J=7,33\text{Hz}$, 1H), 7,92 (dd, $J=9,85, 5,81\text{Hz}$, 1H), 8,18 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 8,40 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 1H), 11,41 (s, 1H); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,38\text{min}$): $m/z=422,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 421,5).

5.5 Ejemplo 5

15

[0477]



20 **[0478]** El compuesto de fórmula **EC** se mezcló con $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ 2:1. A lo largo de 30 minutos, esta mezcla se adicionó a una mezcla del compuesto de fórmula **ZA** (cicloundecanamina, Sigma-Aldrich) y K_2CO_3 en EtOH a 70°C. Después de 3 horas a 70°C, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula **ZB**.

[0479] La identidad del compuesto de fórmula **ZB**, 8-cicoundecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR.

5 [0480] Compuesto **ZB**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,46-1,77 (m, 22H), 1,97 (m, 2H), 2,14 (d, $J=16,22\text{Hz}$, 2H), 2,64 (d, $J=16,22\text{Hz}$, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,77 (s, 2H).

10 [0481] Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (Sigma-Aldrich) a una mezcla del compuesto de fórmula **ZB** y 1,2-fenilendiamina en CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 25°C . Después de ello, se adicionó ácido acético. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 horas. Después de ello, se adicionaron MeOH y agua y se neutralizó la mezcla con amoníaco acuoso al 28% para ajustar el pH a aproximadamente 8. La porción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:MeOH:TEA 10:1:1 para proporcionar una mezcla de los isómeros *endo* y *exo* del compuesto de fórmula **ZC**.

15 [0482] La identidad del compuesto de fórmula **ZC**, N^1 -(8-cicoundecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)benzen-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20 [0483] Compuesto **ZC**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,57 (m, 22H), 2,00 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 6,57 (d, $J=7,72\text{Hz}$, 1H), 6,69 (t, $J=7,72\text{Hz}$, 1H), 6,76 (d, $J=7,55\text{Hz}$, 1H), 6,84 (t, $J=7,55\text{Hz}$, 1H); LC/MS: $m/z=370$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calc: 369,6).

25 [0484] Se adicionó 2-oxomalonato de dietilo en gotas a una suspensión del compuesto de fórmula **ZC** en tolueno a 25°C . La mezcla de reacción resultante se agitó a 130°C durante 4 horas. Después de un enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 25°C y de concentración bajo presión reducida, se obtuvo un aceite. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl_3 :MeOH 99%:1% a CHCl_3 :MeOH 95%:5% para proporcionar un sólido amorfo. El sólido se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde EtOAc:MeOH 95%:5% a EtOAc:MeOH 90%:10% para proporcionar el compuesto de fórmula **ZD**.

30 [0485] La identidad del compuesto de fórmula **ZD**, 4-((*endo*)-8-cicoundecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

35 [0486] Compuesto **ZD**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,30-1,70 (m, 24H), 1,83 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,25 (m, 5H), 3,66 (m, 2H), 4,50 (d, $J=7,14\text{Hz}$, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,36 (t, $J=7,60\text{Hz}$, 1H), 7,56 (d, $J=7,60\text{Hz}$, 1H), 7,60 (t, $J=7,60\text{Hz}$, 1H), 7,91 (d, $J=7,60\text{Hz}$, 1H); LC/MS: $m/z=480$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calc: 479,6).

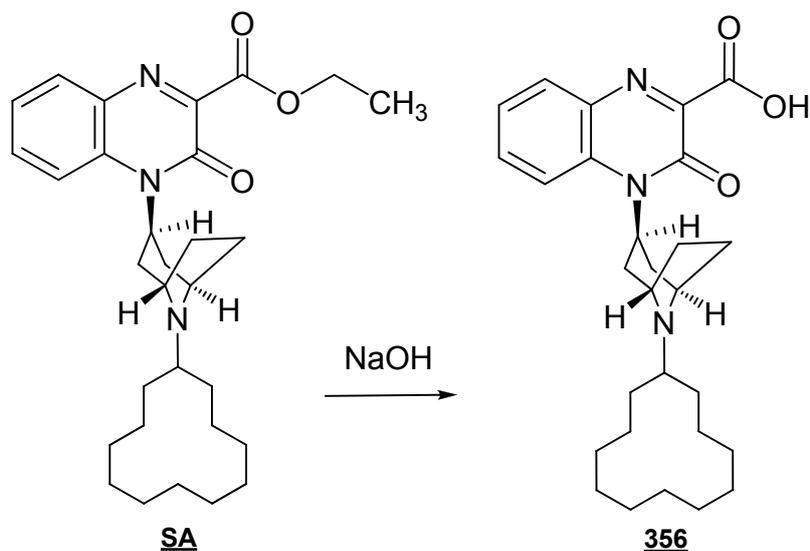
40 [0487] A una mezcla del compuesto de fórmula **ZD** en MeOH a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó NaOH acuoso 2N. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a una temperatura de aproximadamente 25°C . Después de concentrarse bajo presión reducida, la mezcla se diluyó con agua y a continuación se extrajo con EtOAc. Se neutralizó la porción acuosa adicionando un primer tratamiento de HCl acuoso 2N a una temperatura de 0°C . Después de ello, la mezcla se extrajo dos veces con CHCl_3 . Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **358**.

45 [0488] La identidad del Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **358**, ácido 4-((*endo*)-8-cicoundecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

50 [0489] El Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **358**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,30-1,60 (m, 14H), 1,75 (m, 2H), 2,13 (m, 6H), 2,39 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H); LC/MS (99%, $t_r=2,06\text{min}$): $m/z=452$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calc: 451,6).

5.6 Ejemplo 6

55 [0490] De una manera similar al Ejemplo 5, se prepararon el compuesto de fórmula **SA** y el Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **356** a partir del compuesto de fórmula **EC** utilizando ciclododecanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ZD**.



[0491] La identidad del compuesto de fórmula **SA**, 4-((*endo*)-8-ciclododecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

5

[0492] Compuesto **SA**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,35 (m, 25,0H), 1,82 (m, 2,0H), 2,02 (m, 2,0H), 2,26 (m, 5,0H), 3,68 (m, 2,0H), 4,49 (q, $J = 7,10$ Hz, 2,0H), 5,20 (br, 1,0H), 7,34 (t, $J = 7,60$ Hz, 1,0H), 7,54 (d, $J = 7,60$ Hz, 1,0H), 7,62 (t, $J = 7,60$ Hz, 1,0H), 7,91 (d, $J = 7,60$ Hz, 1,0H); LC/MS: $m/z=494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 493,6).

10

[0493] La identidad del Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **356**, ácido 4-((*endo*)-8-ciclododecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

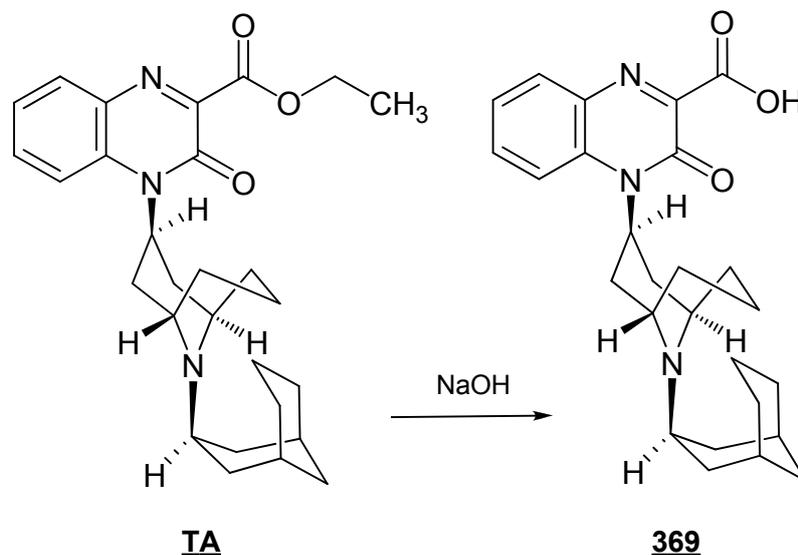
15

[0494] Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **356**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,42 (m, 16,0H), 1,60-2,60 (m, 12,0H), 2,72 (s, 1,0H), 3,06 (m, 2,0H), 4,16 (s, 2,0H), 6,00 (br, 1,0H), 7,32 (t, $J = 7,35$ Hz, 1,0H), 7,60 (m, 1,0H), 7,93 (d, $J = 8,11$ Hz, 1,0H), 8,10 (m, 1,0H); LC/MS (100%, $t_r=2,20$ min): $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 465,6).

5.7 Ejemplo 7

20

[0495] De una manera similar al Ejemplo 1, se preparó el siguiente Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida a partir del compuesto de fórmula **LB**.



[0496] El compuesto de fórmula **TA** (rendimiento 8% para tres etapas) y el Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **369** (rendimiento 91%) se prepararon a partir del compuesto de fórmula **LB** utilizando (*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-amina (**QI**) en lugar del compuesto de fórmula **QA**.

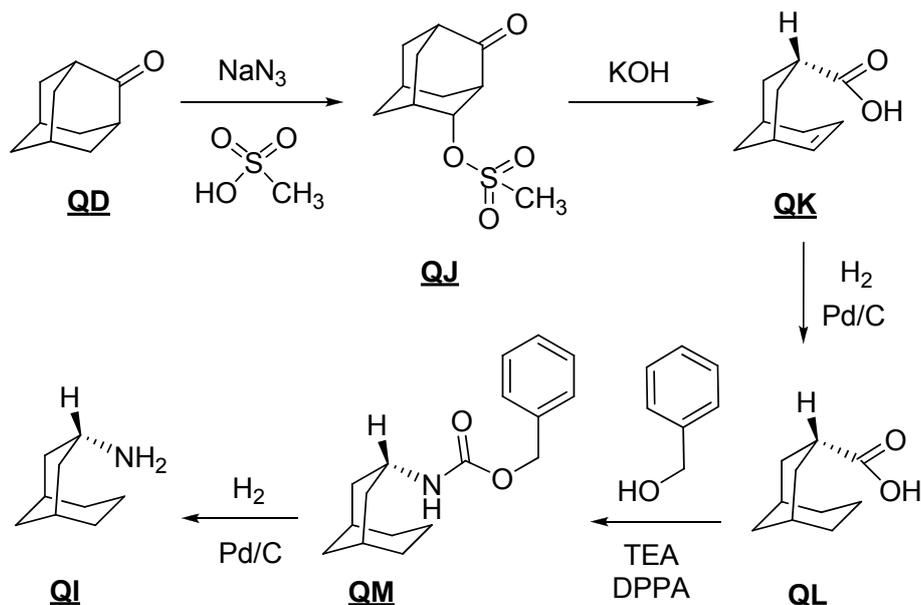
5 [0497] La identidad del compuesto de fórmula **TA**, 4-((*endo*)-9-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [0498] Compuesto **TA**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,98-1,12 (m, 5H), 1,26 (s, 1H), 1,43 (m, 7H), 1,57 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 5H), 2,10 (m, 5H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,72 (br, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 3,53 (d, $J=10,11\text{Hz}$, 2H), 4,51 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,36 (t, $J=3,54\text{Hz}$, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,93 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H); LC/MS: $m/z=464,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 463).

15 [0499] La identidad del Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **369**, ácido 4-((*endo*)-9-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20 [0500] Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **369**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,84-0,89 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,66 (m, 5H), 1,85 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,00 (t, $J=12,63\text{Hz}$, 2H), 3,69-3,74 (m, 1H), 4,16 (d, $J=10,11\text{Hz}$, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,56 (t, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 7,93 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 8,19 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 9,07 (t, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 11,08 (s, 1H); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,55\text{min}$): $m/z=436,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 436).

[0501] El compuesto de fórmula **QI** se preparó de la manera siguiente.



25

30 [0502] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QD** (6,0 g, 39,9 mmol) en ácido metano sulfónico (33,7 mL, 519 mmol) a una temperatura de 20°C se adicionó azida de sodio (2,726 g, 41,9 mmol) en porciones a lo largo de 2,5 horas. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 días a 20°C. Después de ello, se vertió hielo-agua (300 mL) en la mezcla de reacción para proporcionar un precipitado blanco que se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 40°C durante 6 horas bajo presión reducida para proporcionar 5,63 g del compuesto de fórmula **QJ** en forma de un sólido incoloro con un punto de fusión de 69-72°C (rendimiento 58%).

35 [0503] La identidad del compuesto de fórmula **QJ**, 4-oxo-adamantan-2-il éster de ácido metano sulfónico, se confirmó utilizando ^1H NMR.

40 [0504] Compuesto **QJ**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,75-2,12 (m, 9H), 2,31 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 3,05 (d, $J=6,59\text{Hz}$, 3H), 4,80 (t, $J=3,55\text{Hz}$, 1H).

[0505] A una solución del compuesto de fórmula **QJ** (5,63 g, 23,04 mmol) en EtOH (100 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó una solución de KOH (8,469 g, 151 mmol) en agua (67 mL). Después de la adición,

la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 110°C y se agitó durante 12 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó 10% HCl acuoso de modo que el pH se situó entre 3 y 4, y se formó un precipitado incoloro. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se concentró bajo presión reducida, y se secó a 50°C durante 8 horas bajo presión reducida para proporcionar 3,61 g del compuesto de fórmula **QK** en forma de un sólido incoloro con un punto de fusión de 189-192°C (rendimiento 94%).

[0506] La identidad del compuesto de fórmula **QK**, ácido (*endo*)-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0507] Compuesto **QK**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,64 (m, 4H), 2,07-2,42 (m, 6H), 2,58 (t, J=6,32Hz, 1H), 5,57-5,68 (m, 2H).

[0508] De una manera similar a la preparación del compuesto anterior de fórmula **QF**, el compuesto de fórmula **QL** se preparó a partir del compuesto de fórmula **QK** (rendimiento 99%).

[0509] La identidad del compuesto de fórmula **QL**, ácido (*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0510] Compuesto **QL**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,17 (d, J=13,18Hz, 1H), 1,37-1,82 (m, 10H), 2,12 (m, 4H), 2,51-2,60 (m, 1H).

[0511] De una manera similar a la preparación del compuesto anterior de fórmula **QH**, el compuesto de fórmula **N** se preparó a partir del compuesto de fórmula **QL** (rendimiento 90%).

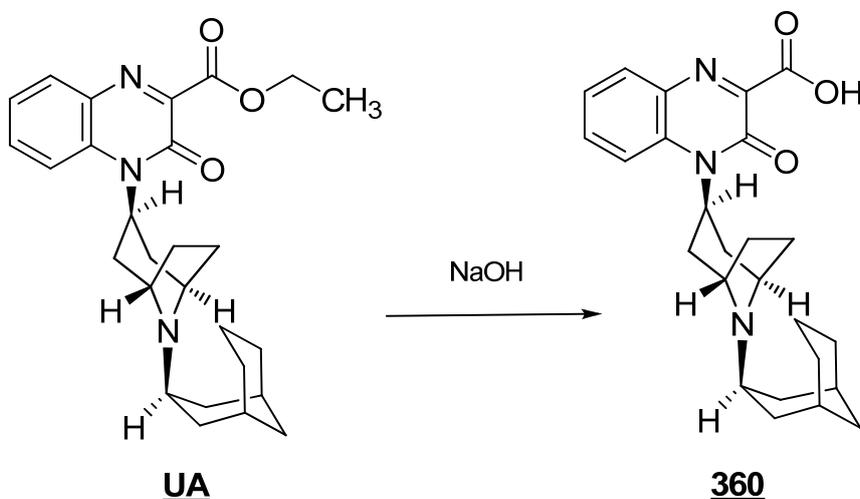
[0512] La identidad del compuesto de fórmula **QM**, (*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-ilcarbamato de bencilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0513] Compuesto **QM**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,31 (m, 2H), 1,44-1,76 (m, 9H), 2,04 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 4,31-4,40 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H); LC/MS: *m/z*=274,2 [M+H]⁺ (Calc: 273).

[0514] Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **QM** (4,11 g, 15,03 mmol), paladio al 10% sobre carbono (0,64 g, 0,601 mmol), y EtOH (45 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. Después de retirar el Pd/C mediante filtración y lavar con EtOH, la mezcla se concentró bajo presión reducida a un volumen de 10 mL. La solución de EtOH contenía 2,093 g (15,03 mmol) del compuesto de fórmula **QI**.

5.8 Ejemplo 8

[0515] De una manera similar al Ejemplo 4, el compuesto de fórmula **UA** (rendimiento 4% para tres etapas) y Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **360** (rendimiento 87%) se prepararon a partir del compuesto de fórmula **EC** utilizando el compuesto de fórmula **QI** en lugar del compuesto de fórmula **QA**.



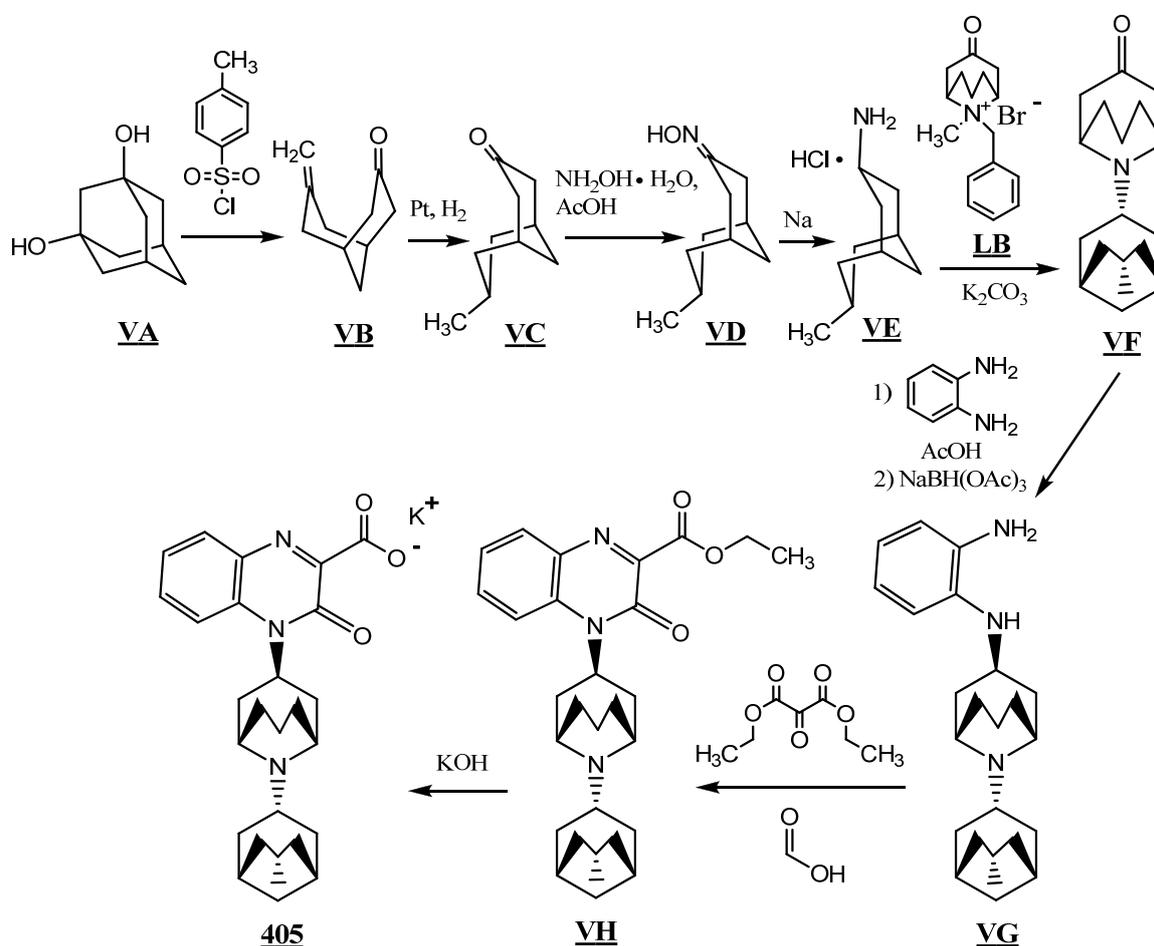
[0516] La identidad del compuesto de fórmula **UA**, 4-((*endo*)-8-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0517] Compuesto **UA**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,86 (dq, $J=10,11$, 2,69Hz, 1H), 1,07 (m, 3H), 1,21-1,45 (m, 10H), 1,65-2,37 (m, 15H), 3,67 (t, $J=2,53\text{Hz}$, 2H), 4,50 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2H), 5,18 (br, 1H), 7,35 (t, $J=7,33\text{Hz}$, 1H), 7,60 (t, $J=9,60\text{Hz}$, 2H), 7,91 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H); LC/MS: $m/z=450,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 449).

5

[0518] La identidad del Compuesto de piperidina puentada de tipo quinoxalina sustituida **360**, ácido 4-((*endo*)-8-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

10 **[0519]** Compuesto de piperidina puentada de tipo quinoxalina sustituida **360**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,84-0,88 (m, 4H), 1,38-1,46 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 3H), 2,27 (m, 6H), 2,46 (dt, $J=12,80\text{Hz}$, 4,93Hz, 3H), 2,95 (br, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 7,88 (dd, $J=9,60$, 5,05Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 1H), 8,44 (d, $J=4,04\text{Hz}$, 1H), 11,55 (s, 1H); LC/MS (100%, $t_r=1,48$ min): $m/z=422,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 421,5).

15 **5.9 Ejemplo 9****[0520]**

20

[0521] A una solución del compuesto de fórmula **VA** (1,3-dihidroiadamantano, 50,0 g, 297,3mmol, Sigma-Aldrich) en piridina (150 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (62,4 g, 327,0 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 6 horas. Después de un enfriamiento a una temperatura aproximadamente 25°C , la mezcla se vertió en solución de salmuera acuosa saturada (1 L) y esa mezcla se extrajo dos veces con Et_2O :hexanos 1:1 (1L por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1L), se secaron (MgSO_4), y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo claro. El residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con hexanos:EtOAc:TEA 100:10:1 para proporcionar 29,0 g del compuesto de fórmula **VB** en forma de un sólido blanco (rendimiento 65%).

30

[0522] La identidad del compuesto de fórmula **VB**, 7-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[0523] Compuesto **VB**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 4,70 (2H, s), 2,40-2,13 (12H, m), 1,87 (2H, m).

[0524] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **VB** (5,0 g, 38,29 mmol) en ciclohexano (100 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó negro de platino (250 mg, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 24 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula **VC**, 7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, como un aceite amarillo claro.

[0525] A una solución del compuesto de fórmula **VC** de la etapa previa en ácido acético (20 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 50% hidroxilamina acuosa (5 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 2 horas. Después de ello, la mezcla se vertió en una solución acuosa al 8% de bicarbonato de sodio (250 mL), se extrajo dos veces con EtOAc (250 mL por cada extracción), se secó (MgSO_4), y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se recristalizó a partir de hexanos (50 mL) a -10°C para proporcionar 1,90 g de una primera porción del compuesto de fórmula **VD**. El filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida y se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con hexanos:EtOAc 1:1 para proporcionar una segunda porción de 2,15 g del compuesto de fórmula **VD**.

[0526] La identidad del compuesto de fórmula **VD**, 7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima, se confirmó utilizando ^1H NMR y TLC.

[0527] Compuesto **VD**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,8 (1H, bs), 3,2 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2,40-2,10 (4H, m), 2,00-1,73 (4H, m), 1,55 (1H, m), 1,32 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 0,80 (4H, m), 0,62 (2H, m); TLC (SiO_2 , 1:10 EtOAc:hexanos) $R_f=0,20$ (visualizado con ácido molibdofosfórico).

[0528] Bajo una atmósfera de nitrógeno y con agitación, se adicionaron trozos pequeños de sodio (3,0 g, 130,4 mmol) a tolueno seco (25 mL). La suspensión resultante se calentó a reflujo y a la misma se adicionó en gotas una mezcla del compuesto de fórmula **VD** (2,15 g, 12,86 mmol), tolueno (25 mL), e isopropanol (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C , se templó (*quenched*) con MeOH (10 mL) seguido por agua (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla se particionó entre KOH acuoso 1M (200 mL) y Et_2O (200 mL). La porción orgánica se separó, se secó (MgSO_4), y se filtró. Se trató el filtrado con HCl 2M en Et_2O (20 mL) y la mezcla se filtró para proporcionar una primera porción de 1,12 g del compuesto de fórmula **VE** en forma de un sólido cristalino. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, se adicionó Et_2O (100 mL), y la mezcla se filtró para proporcionar una segunda porción de 0,44 g del compuesto de fórmula **VE**; se obtuvo un total de 1,56 g (rendimiento combinado 63%).

[0529] La identidad del compuesto de fórmula **VE**, clorhidrato de (*exo*, *endo*)-7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-amina, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[0530] Compuesto **VE**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8,20 (3H, bs), 3,43 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,85 (4H, m), 1,65-1,43 (5H, m), 1,00 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 0,75 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 0,65 (2H, dt, $J=12\text{Hz}$, 2Hz).

[0531] El compuesto de fórmula **VE** (1,56 g, 8,22 mmol), el compuesto de fórmula **LB** (3,20 g, 9,87 mmol), y K_2CO_3 (1,25 g, 9,04 mmol) se suspendieron en una mezcla de EtOH (10 mL) y agua (6 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó con agitación bajo reflujo durante 6 horas, y a continuación se dejó enfriar a una temperatura de aproximadamente 25°C a lo largo de 18 horas. La mezcla se filtró para proporcionar 2,00 g del compuesto de fórmula **VF** en forma de agujas blancas largas (rendimiento 87%). Debería observarse que en el dibujo del esquema de reacción anterior para el compuesto de fórmula **VF** y los compuestos preparados a partir del mismo, para simplificar se ha omitido la notación " CH_3 " para el sustituyente 7-metilo.

[0532] La identidad del compuesto de fórmula **VF**, (*exo*, *endo*)-9-(7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[0533] Compuesto **VF**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 3,70 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,04 (1H, m), 2,62 (2H, dd, $J=16,7$, 6,7Hz), 2,22 (4H, m), 2,03-1,45 (13H, m), 1,26 (2H, dt, $J=13,3\text{Hz}$, 3,3Hz), 1,06 (1H, dt, $J=13,3\text{Hz}$, 3,3Hz), 0,86 (3H, d, $J=6,7\text{Hz}$), 0,79 (2H, t, $J=13,3\text{Hz}$).

[0534] El compuesto de fórmula **VF** (1,00 g, 3,63 mmol) y 1,2-fenilendiamina (0,471 g, 4,36 mmol) se disolvieron en DME (2,5 mL). A una temperatura de aproximadamente 25°C , se adicionó ácido acético (1 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 horas. A continuación, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (2,69 g, 12,71 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 6 horas a una temperatura de aproximadamente 25°C . Después de ello,

la mezcla de reacción se templó (*quenched*) con agua (5 mL) y a continuación se particionó entre CHCl_3 (250 mL) y agua (250 mL). La porción orgánica se separó, se lavó con ácido acético acuoso al 10% (250 mL), se secó (MgSO_4), y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 1,20 g del compuesto de fórmula **VG**, (*exo, endo, endo*)- N^1 -(7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-bencen-1,2-diamina, como una goma color naranja la cual se utilizó de inmediato en la siguiente etapa.

[0535] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **VG** (1,10 g, 2,99 mmol) en tolueno (10 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó ácido fórmico (0,34 mL, 8,97 mmol) seguido por 2-oxomalonato de dietilo (0,55 mL, 3,59 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 110°C y se agitó durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se adicionó EtOAc (100 mL). Dicha mezcla se lavó con solución acuosa de Na_2CO_3 1M (100 mL), se secó (MgSO_4), y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar una goma color naranja. La goma color naranja se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco 900:100:20:1 para proporcionar una goma amarilla. La goma amarilla se recristalizó a partir de Et₂O:hexanos 1:1 (10 mL) para proporcionar 400 mg del compuesto de fórmula **VH** en forma de un sólido amarillo claro. Mediante análisis de espectrometría de masas, se observó que este producto contiene aproximadamente 10% de una impureza de $[\text{M}+\text{H}]^+$ igual a 451, que puede haber sido el ácido carboxílico libre del compuesto de fórmula **VH**. Por ello, el sólido se disolvió en MeOH caliente (25 mL), se enfrió a 0°C con agitación durante 1 hora, y se filtró para proporcionar 313 mg de compuesto de fórmula **VH** relativamente puro en forma de un sólido blanco (rendimiento 22% para dos etapas).

[0536] La identidad del compuesto de fórmula **VH**, (*exo, endo, endo*)-4-(9-(7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y TLC.

[0537] Compuesto **VH**: ¹H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,88 (1H, d, J=8Hz), 7,55 (2H, m), 7,30 (1H, t, J=8Hz), 5,05 (1H, bs), 4,47 (2H, q, J=10Hz), 3,43 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,65 (2H, m), 2,37 (1H, m), 2,13 (2H, m), 1,96-1,50 (12H, m), 1,38 (3H, t, J=10Hz), 1,10 (4H, m), 0,95 (1H, m), 0,80 (5H, m); TLC (SiO_2 , hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco 900:100:20:1) $R_f=0,2$ (detección ultravioleta, yodoplatinato de potasio).

[0538] A una solución del compuesto de fórmula **VH** (300 mg, 0,628 mmol) en THF (5 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó una solución de KOH (106 mg) en agua (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (15 mL) y la mezcla resultante se filtró, se lavó con agua (5 mL), y se secó a 50°C durante 48 horas bajo presión reducida para proporcionar 300 mg de la sal de potasio de Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **405** en forma de un sólido blanco (rendimiento > 99,5%).

[0539] La identidad del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **405**, sal potásica del ácido (*exo, endo, endo*)-4-(9-(7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0540] Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **405**: ¹H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 7,70 (1H, d, J=10Hz), 7,50 (2H, m), 7,28 (1H, m), 4,90 (1H, m), 3,46 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,15 (2H, m), 2,00-1,80 (6H, m), 1,75-1,50 (5H, m), 1,16 (4H, m), 1,00 (1H, m), 0,90 (5H, m); LC/MS (100%): $m/z=450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 451).

5.10 Ejemplo 10: Ensayo de unión para el receptor ORL-1 *in vitro*

[0541] **Procedimientos de ensayo de unión al receptor ORL-1:** Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor (ORL-1) de tipo receptor opioide humano (*Receptor Biology*) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl_2 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 mL/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de cemento de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 a -80 °C.

[0542] Los ensayos de unión con radioligandos (cribado y dosis-desplazamiento) usaron [³H]-nociceptina 0,1 nM (NEN; 87,7 Ci/mmol) con entre 10 y 20 µg de proteína de membrana en un volumen final de 500 µL de tampón de unión (MgCl_2 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5 %, HEPES 50 mM, pH 7,4). En presencia de nociceptina 10nM no marcada (*American Peptide Company*) se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido

5 por tres lavados de filtración con 500 μ L de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (BetaScint; Wallac) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo. Los datos de los experimentos de cribado y de dosis-desplazamiento se analizaron usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de curvas en el GraphPad PRISM™, v.3.0, respectivamente, o una función interna para ajuste de curvas de competición en un sitio.

10 **[0543] Datos de unión del receptor ORL-1:** Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 300 ó menos para la unión a receptores ORL-1. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 35 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

5.11 Ejemplo 11: ensayo funcional del receptor ORL-1 *in vitro*

25 **[0544] Procedimientos de ensayo de unión de [³⁵S]GTP γ S para el receptor ORL-1:** Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor (ORL-1) de tipo receptor opioide humano (*Receptor Biology*) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 mL/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 a -80 °C.

35 **[0545]** Se efectuaron ensayos de unión funcionales de la manera siguiente. Se preparó una solución de membrana de ORL-1 adicionando secuencialmente concentraciones finales de proteína de membrana de ORL-1 0,066 μ g/gL, saponina 10 μ g/mL, GDP 3 μ M y [³⁵S]GTP γ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μ L de soluciones madre concentradas 20x de agonista/nociceptina preparados en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y a continuación siguieron tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron subsiguientemente a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (BetaScint; Wallac) y se realizó un recuento de las placas en un Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta en el GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta, no lineales.

45 **[0546] Datos funcionales del receptor ORL-1:** EC₅₀ GTP ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. Los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán típicamente una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos para estimular la función del receptor ORL-1. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 80 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 35 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 15 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los

Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

[0547] Emax GTP ORL-1 (%) es el efecto máximo que produce un compuesto con respecto al efecto que produce la nociceptina, un agonista ORL-1 estándar. Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) mayor que aproximadamente 50%. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) mayor que aproximadamente 75%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) mayor que aproximadamente 85%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) mayor que aproximadamente 95%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente 100% o mayor. En otra realización, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente 110% o mayor. Típicamente, un Compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención que actúa como un agonista parcial poseerá un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 10%. En una realización, los Compuestos agonistas parciales de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 20%. En otra realización, los Compuestos agonistas parciales de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida poseerá un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 30%. En otra realización, los Compuestos agonistas parciales de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 40%. En otra realización, los Compuestos agonistas parciales de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 50%.

5.12 Ejemplo 12: Ensayos de unión para el receptor opioide μ *in vitro*

[0548] **Procedimientos de ensayo de unión al receptor opioide μ :** Los ensayos de unión de dosis-desplazamiento con radioligandos para receptores opioides μ usaron [3 H]-diprenorfina 0,2 nM (NEN, Boston, Mass.), con entre 5 y 20 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500 μ L de tampón de unión (MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5 %, HEPES 50 mM, pH 7,4). Se llevaron a cabo reacciones en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona no marcada. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante entre 1 y 2 h a aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard, Meriden, Conn.) empapadas previamente en polietilénimina 0,5 % usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, Md.) seguido por la realización de tres lavados de filtración con 500 μ L de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionó (50 μ L/pocillo) cóctel de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finlandia) y se realizó un recuento de las placas usando un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de competición en un sitio, en el GraphPad PRISM v.3.0 (San Diego, Calif.), o una función interna para ajuste de curvas de competición en un sitio.

[0549] **Datos de unión del receptor opioide μ :** Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 3.000 ó menos para la unión a receptores μ -opioides. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 650 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 525 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 250 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

5.13 Ejemplo 13: Ensayos funcionales del receptor opioide μ *in vitro*

[0550] **Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide μ :** Se efectuaron ensayos funcionales de [35 S]GTP γ S usando membranas del receptor μ recién descongeladas. Se prepararon reacciones de ensayo adicionando secuencialmente los siguientes reactivos a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo (se indican las concentraciones finales): proteína de membrana (0,026 mg/mL), saponina (10 mg/mL), GDP (3 mM) y [35 S]GTP γ S (0,20 nM; NEN). La solución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μ L de soluciones madre concentradas 20x del agonista DAMGO ([D-Ala(2), N-metil-Fe4 Gli-ol5]-encefalina) preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración

Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard, Meriden, Conn.) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, Md.) seguida por tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de lavado, helado (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron subsiguientemente a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se
 5 adició (50 μ L/pocillo) cóctel de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finlandia) y se realizó un recuento de las placas usando un Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta en el GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta, no lineales.

[0551] Datos funcionales del receptor opioide μ : EC_{50} GTP μ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide μ . Los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida típicamente tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos para estimular la función del receptor opioide μ . En una realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 4.100 ó menos. En una
 10 realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 3.100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 2.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra
 15 realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 0,4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.
 20
 25

[0552] Emax GTP μ (%) es el efecto máximo producido por un compuesto con respecto al efecto producido por DAMGO, un agonista μ estándar. Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 10%. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 20%. En
 30 otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 50%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 65%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 75%. En
 35 otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 88%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 100% o mayor.

5.14 Ejemplo 14: Ensayos de unión del receptor opioide kappa *in vitro*

[0553] Procedimientos de ensayo de unión al receptor opioide κ : Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor opioide kappa humano (kappa) (clonado internamente) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl_2 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 mL/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/mL. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de membranas del receptor kappa a -80 °C.
 40

[0554] Los ensayos de dosis-desplazamiento con radioligandos usaron [^3H]-U69.593 0,4-0,8 nM (NEN; 40 Ci/mmol) con entre 10 y 20 μ g de proteína de membrana (receptor opioide kappa recombinante expresado en células HEK 293; prep interna) en un volumen final de 200 μ L de tampón de unión (DMSO 5 %, Trizma base 50 mM, pH 7,4). En presencia de U69.593 o naloxona no marcada 10 μ M se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las
 45 reacciones de unión se determinaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por cinco lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.
 50

[0555] Datos de unión del receptor opioide κ : Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para receptores κ . En una realización, los Compuestos de piperidina puenteadas de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000

ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 300 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

5.15 Ejemplo 15: Ensayos funcionales del receptor opioide kappa *in vitro*

[0556] Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide κ : Los ensayos funcionales de unión de [³⁵S]GTP γ S se efectuaron de la manera siguiente. Se preparó solución de membrana de receptor opioide kappa adicionando secuencialmente concentraciones finales de 0,026 μ g/ μ L de proteína de membrana kappa (interna), 10 μ g/mL de saponina, 3 μ M GDP y 0,20 nM de [³⁵S]GTP γ S a tampón de unión (NaCl 100mM, MgCl₂ 10mM, HEPES 20mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μ L de soluciones madre concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se finalizaron por filtración rápida en placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50°C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

[0557] Datos funcionales del receptor opioide κ : La EC₅₀ GTP κ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor κ . Los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida típicamente tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para estimular la función del receptor opioide κ . En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 2.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 1.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 800 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 300 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 25 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP κ (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

[0558] Emax GTP κ (%) es el efecto máximo producido por un compuesto con respecto al efecto producido por U69,593. Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que aproximadamente 10%. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que aproximadamente 15%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que aproximadamente 30%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que aproximadamente 40%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que aproximadamente 45%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que aproximadamente 75%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que aproximadamente 90%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP κ (%) de aproximadamente 100% o mayor.

5.16 Ejemplo 16: Ensayos de unión del receptor opioide delta *in vitro*

[0559] Procedimientos de ensayo de unión al receptor opioide δ : Los ensayos de dosis-desplazamiento con radioligandos usaron [³H]-Naltrindol 0,2 nM (NEN; 33,0 Ci/mmol) con entre 10 y 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 (MgCl₂ 5 mM, DMSO 5 %, Trizma base 50 mM, pH 7,4). En presencia de naloxona no marcada 25 μ M se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se determinaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por cinco lavados de filtración con 500 μ L de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

[0560] Datos de unión del receptor opioide δ : Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para receptores δ . En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 7.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 6.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 3.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 2.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 350 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 250 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

5.17 Ejemplo 17: Ensayos funcionales del receptor opioide delta *in vitro*

[0561] Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide δ : Los ensayos funcionales de unión de [³⁵S]GTP γ S se efectuaron de la manera siguiente. Se preparó solución de membrana de receptor opioide delta adicionando secuencialmente concentraciones finales de proteína de membrana delta (Perkin Elmer) 0,026 μ g/ μ L, saponina 10 μ g/mL, GDP 3 μ M y [³⁵S]GTP γ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100mM, MgCl₂ 10mM, HEPES 20mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μ L de soluciones madre concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se finalizaron por filtración rápida en placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50°C durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

[0562] Datos funcionales del receptor opioide δ : La EC₅₀ GTP δ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor δ . Los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida típicamente tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para estimular la función del receptor opioide δ . En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 90 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 25 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

[0563] Emax GTP δ (%) es el efecto máximo producido por un compuesto con respecto al efecto producido por la met-enkefalina. Típicamente, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida de la invención

tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 10%. En una realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 30%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 50%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 75%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 90%. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 100% o mayor. En otra realización, los Compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 110% ó mayor.

5.18 Ejemplo 18: Eficacia de unión del receptor y respuesta de actividad

[0564] Las siguientes Tablas proporcionan resultados sobre la eficacia de unión y la respuesta de actividad de varios Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, al receptor ORL-1 y, para ciertos Compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, el receptor opioide mu, el receptor opioide kappa y/o el receptor opioide delta.

[0565] En la Tabla 1, se determinó la eficacia de unión al receptor ORL-1 mediante el procedimiento del Ejemplo 10. La eficacia de unión al receptor opioide mu se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 12. La eficacia de unión al receptor opioide kappa se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 14. La eficacia de unión al receptor opioide delta se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 16.

[0566] En la Tabla 2, se determinó la respuesta de la actividad al receptor ORL-1 mediante el procedimiento del Ejemplo 11. La respuesta de la actividad al receptor opioide mu se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 13. La respuesta de la actividad al receptor opioide kappa se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 15. La respuesta de la actividad al receptor opioide delta se puede determinar mediante el procedimiento del Ejemplo 17.

Tabla 1: Eficacia de la unión al receptor de compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida

Ref n.º	K _i [Promedio ± Desviación est.] (nM)			
	ORL-1	Receptor Opiode		
		Mu	Kappa	Delta
356	43,1±3,4	1.436±215	76±21	18.180
358	9,0±1,1	1.600±55	640±126	8.900±2.390
360	202,8±7,1	3.825±576	2.691±189	> 20.000
361	5,7±0,4	4.450±1.224	6.143±1.617	> 20.000
362	2,4±0,2	1.631±77	2.280±213	4.763±509
369	178±17	4.032±1.010	5.345±1.725	> 20.000
405	1,1±0,1	61,6±8,7	75,4±7,8	691±57

Tabla 2: Respuesta de actividad de compuestos de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida

Ref n.º	GTPyS (EC ₅₀ : nM, Emax: %) [media ± SEM]					
	ORL-1		Receptor Opiode			
	EC ₅₀	E _{max}	Mu		Kappa	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
356	686±41	93,3±8			> 20,000	3,3±1,2
358	62,6±14,1	101,3±5,7	17.800± 14.600	9,7±0,9	1.960±806	11,7±2,3
360	1.667,1±18,4	57,3±4,1				
361	57,2±3,1	58,7±2,4	> 20.000	0	> 20.000	9,7±5,6
362	4,03±0,86	47,8±1,3	> 20.000	0	> 20.000	3,0±0,6
369	545±85	37,7±0,7				
405	0,55±0,1	47,5±3,5	> 20.000	0	> 20.000	0

5.19 Ejemplo 19: Ensayos *in vivo* para la prevención o el tratamiento del dolor

[0567] **Animales de experimentación:** cada uno de los experimentos hizo uso de ratas que pesaban entre 200 y 260 g en el comienzo del experimento. Las ratas se alojaron por grupos y tenían acceso libre al alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, cuando se retiró el alimento durante 16 h antes de la dosificación. Un grupo de control actuó como comparación con respecto a ratas tratadas con un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. Al grupo de control se le administró el vehículo correspondiente al Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. El volumen de vehículo administrado al grupo de control fue el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, administrado al grupo de prueba.

5 **[0568] Dolor agudo:** para valorar las acciones de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para el tratamiento o la prevención del dolor agudo se puede usar la prueba de retirada de la cola de las ratas. Las ratas se inmovilizan cuidadosamente con la mano y la cola se expone a un haz concentrado de calor radiante en un punto a 5 cm de la punta usando una unidad de retirada de la cola (Modelo 7360, disponible comercialmente en *Ugo Basile* en Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre la aparición del estímulo térmico y la retirada de la cola. Los animales que no responden antes de 20 segundos se sacan de la unidad de prueba de retirada de la cola y se les asigna una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de retirada de la cola se miden inmediatamente antes (pretratamiento) y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida. Los datos se expresan como latencia(s) de retirada de la cola y el porcentaje del efecto posible máximo (% MPE), es decir, 20 segundos, se calcula de la manera siguiente:

$$15 \quad \% \text{ MPE} = \frac{[(\text{latencia postadministración}) - (\text{latencia preadministración})]}{(\text{latencia preadministración } 20 \text{ s})} \times 100$$

[0569] La prueba de retirada de la cola de las ratas se describe en "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", de F. E. D'Amour et al., *J. Pharmacol Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).

20 **[0570] Dolor inflamatorio:** para valorar las acciones de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para el tratamiento o prevención del dolor inflamatorio se usó el modelo de dolor inflamatorio del adyuvante completo de Freund ("FCA"). La inflamación, inducida por el FCA, de la pata trasera de la rata está asociada al desarrollo de una hiperalgesia térmica y mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles ("Involvement of Substituted-Quinoxaline-Type Bridged-Piperidine Compound Inflammation", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990), de L. Bartho et al.). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administró una inyección intraplantar de 50 µL de FCA 50 %. A las 24 horas postinyección se valoró el animal con relación a su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, o a estímulos térmicos nocivos determinando el PWL, tal como se describe más adelante. A continuación, a las ratas se les administró una inyección individual de 0,1, 0,3, 1,3, 10 ó 30 mg/kg de una de las siguientes opciones: un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida; 30 mg/kg de un control seleccionado de entre Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo. A continuación, se determinaron respuestas a estímulos mecánicos nocivos a las 1, 3, 5 y 24 horas postadministración. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada uno de los animales se definió como:

$$35 \quad \% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT/PWL postadministración}) - (\text{PWT/PWL preadministración})]}{[(\text{PWT de línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

40 **[0571]** Las evaluaciones de las acciones de los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida que se sometieron a prueba revelaron que estos compuestos eran eficaces, por ejemplo, los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida redujeron de manera significativa la hiperalgesia térmica inducida por FCA, con valores de ED₅₀ desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg y valores de % de reversión máximos desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%. Por ejemplo, para el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**, el valor ED₅₀ para la reversión de la hiperalgesia térmica fue de 0,8 mg/kg a 1 hora después de la administración, 1,5 mg/kg a las 3 horas después de la administración, y 3,0 mg/kg a las 5 horas después de la administración del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**. Adicionalmente, el % de reversión de la hiperalgesia térmica después de la administración de una dosis de 3 mg/kg fue de 86% a 1 hora después de la administración, 51% a las 3 horas después de la administración, y 27% a las 5 horas después de la administración del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**. Y, para el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **361**, tras la administración de una dosis de 5mg/kg, el % de reversión de la hiperalgesia térmica fue de 36% de reversión a 1 hora después de la administración, 90% de reversión a las 3 horas después de la administración, y 70% de reversión a las 5 horas después de la administración del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **361**. Y, para el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **358**, tras la administración de una dosis de 5mg/kg, el % de reversión de la hiperalgesia térmica fue de un 34% de reversión a 1 hora después de la administración, 46% de reversión a las 3 horas después de la administración, y 79% de reversión a las 5 horas después de la administración del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **358**.

60 **[0572]** Los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **358**, **361**, y **362** también poseen efectos secundarios conductuales anormales reducidos de manera sorprendente y deseable, tales como una reducción de la sedación, de la hiperactividad y/o de la hipoactividad. Además y de manera sorprendente, el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362** posee efectos secundarios cardiovasculares reducidos. Estos efectos secundarios se determinaron utilizando métodos conocidos: un ensayo *in vitro* hERG (gen humano éter a-go-go) según se da a conocer en Z. Zhou et al., "Properties of HERG Channels Stably Expressed in HEK 293 Cells Studied at

Physiological Temperature”, *Biophysical J.* 74:230-241 (1998); y APD (duración del potencial de acción) en fibras de purkinje de cobaya según se da a conocer en J.A. Hey, “The Guinea Pig Model for Assessing Cardiotoxic Proclivities of Second Generation Antihistamines”, *Arzneimittelforschung* 46(8):834-837 (1996).

5 **[0573] Dolor Neuropático:** para valorar las acciones de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, para el tratamiento o prevención del dolor neuropático se puede usar o bien el modelo de Seltzer o bien el modelo de Chung.

10 **[0574]** En el modelo de Seltzer, se usó el modelo de dolor neuropático de ligadura parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas (“A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury”, *Pain* 43:205-218 (1990), de Z. Seltzer et al.). La ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realizó bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se afeitó el muslo izquierdo de la rata y el nervio ciático se dejó al descubierto en el nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se limpió cuidadosamente de tejidos conjuntivos circundantes en un sitio cerca del trocánter exactamente distal con respecto al punto en el que el nervio del semitendinoso y del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. En el
15 nervio se insertó una sutura de seda 7-0 con una mini-aguja de corte inverso, curvada 3/8 y la misma se ligó de forma ajustada de manera que dentro de la ligadura se mantuviera entre 1/3 y 1/2 dorsal del grosor del nervio. La herida se cerró con una sutura muscular simple (nailón 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular *vetbond*. Después de la cirugía, la zona de la herida se espolvoreó con antibiótico en polvo. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado
20 experimentaron un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipuló el nervio ciático. Después de la cirugía, los animales se pesaron y se situaron sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperaron de la anestesia. A continuación, los animales se devolvieron a sus jaulas de origen hasta que comenzaron las pruebas conductuales. Se valoraron los animales en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración
25 del fármaco y a las 1, 3 y 5 horas después de la administración del mismo para la pata trasera del animal. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se definió como:

$$30 \quad \% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

[0575] Las evaluaciones de las acciones de los compuestos de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida que se sometieron a prueba revelaron que estos compuestos eran eficaces, por ejemplo los compuestos de piperidina
35 puenteada de tipo quinoxalina sustituida redujeron de manera significativa la hiperalgesia mecánica inducida por lesiones nerviosas, con valores de ED₅₀ desde aproximadamente 0,3 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg y valores de % de reversión máxima desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 70%. Por ejemplo, para el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **362**, el % de reversión de hiperalgesia mecánica después de la administración de 3 mg/kg fue de 60% a la 1 y 3 horas después de la administración, 50% a las 5 horas, y 40% a las 7
40 horas. Y, para el compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **405**, tras la administración de una dosis de 3 mg/kg, el % de reversión de hiperalgesia mecánica fue de 70% a las 1, 3 y 5 horas después de la administración del compuesto de piperidina puenteada de tipo quinoxalina sustituida **405**.

[0576] Para evaluar la hiperalgesia neuropática también se puede usar el modelo de Chung. En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica,
45 hiperalgesia térmica y alodinia táctil en las ratas. La cirugía se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄ – S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄ – L₆. El(los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L₅ (ó L₅ y L₆) se aísla(n) y se liga(n) de forma ajustada con una hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se
50 sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula(n) el(los) nervio(s) espinal(es). Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se les deja sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus
55 jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración de un Compuesto de piperidina puenteada, de tipo quinoxalina sustituida, y a las 1, 3, y 5 horas después de la administración del mismo, para la pata trasera izquierda del animal. El animal también se puede valorar en relación con su respuesta a estímulos térmicos
60 nocivos o en relación con la alodinia táctil, tal como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en “An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat”, *Pain* 50(3):355-363 (1992), de S. H. Kim.

[0577] Respuesta a estímulos mecánicos como valoración de la hiperalgesia mecánica: para valorar la

hiperalgesia mecánica se usó el ensayo de presión sobre la pata. Para este ensayo, se determinaron umbrales de retirada de la pata (PWT) trasera con respecto a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) tal como se describe en "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", de C. Stein, *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se podía aplicar a la pata trasera se fijó en 250 g y el criterio de valoración se toma como la retirada completa de la pata. El PWT se determinó una vez para cada rata en cada instante de tiempo y o bien se sometió a prueba únicamente la pata afectada (ipsilateral), o bien se sometió a prueba la pata tanto ipsilateral como contralateral (no lesionada).

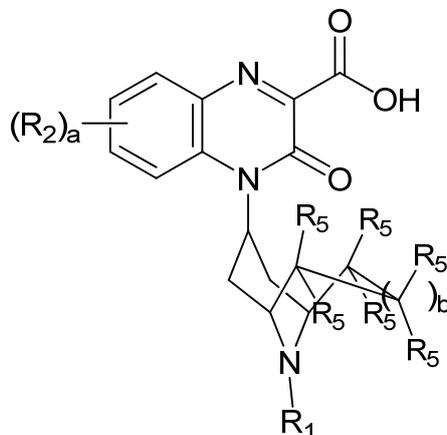
10 **[0578] Respuesta a estímulos térmicos como valoración de la hiperalgesia térmica:** para valorar la hiperalgesia térmica se puede usar la prueba plantar. Para esta prueba, se determinaron las latencias de retirada de la pata trasera (PWL) con respecto a un estímulo térmico nocivo con el uso de un aparato de prueba plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hiperalgesia", *Pain* 32(1):77-88 (1988). El tiempo de exposición máximo se fijó a 32 segundos para evitar dañar tejidos, y toda retirada inducida de la pata con respecto a la fuente de calor se tomó como criterio de valoración. Se determinaron tres latencias en cada instante de tiempo y las mismas se promediaron. O bien se sometió a prueba únicamente la pata afectada (ipsilateral), o bien se sometió a prueba la pata tanto ipsilateral como contralateral (no lesionada).

20 **[0579] Valoración de la alodinia táctil:** para valorar la alodinia táctil, unas ratas se alojan en compartimentos de plexiglás, transparentes, con un suelo de malla metálica y se deja que las mismas se habitúen durante un periodo de por lo menos 15 minutos. Después de la habituación, se presenta una serie de monofilamentos de von Frey en la superficie plantar del pie izquierdo (operado) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, presentándose en primer lugar la fibra de diámetro menor. Se efectúan cinco experimentos con cada filamento, espaciándose cada experimento en aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura un periodo de entre 4 y 8 segundos o hasta que se observa un comportamiento nociceptivo de retirada. Se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo un estremecimiento, una retirada de la pata o un lametón de la misma.

30 **[0580]** La presente invención no debe quedar limitada en cuanto a alcance por las realizaciones específicas dadas a conocer en los ejemplos, que están destinados a ilustrar algunos aspectos de la invención, y cualesquiera realizaciones que sean funcionalmente equivalentes se sitúan dentro del alcance de la presente invención. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, resultarán evidentes para aquellos expertos en la materia y las mismas están destinadas a situarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (I'):



(I')

5

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

cada R_2 se selecciona independientemente de -halo;

10

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

b es un entero seleccionado de 0 ó 1;

15

cada R_5 se selecciona independientemente de -H, -OH, -alquilo(C_1-C_3), -C(halo)₃, o -halo;

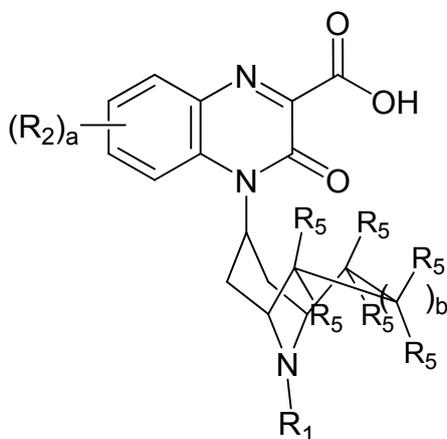
R_1 es -cicloalquilo(C_9-C_{14}) o -bicicloalquilo(C_9-C_{14}), cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_3 seleccionados independientemente;

20

cada R_3 se selecciona independientemente de alquilo-(C_1-C_4), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_6), y en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y tautómero farmacéuticamente aceptables.

25

2. Compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

cada R_2 se selecciona independientemente de -halo;

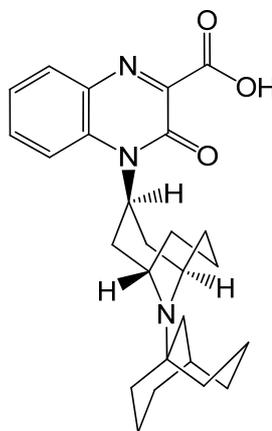
5 a es un entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

b es un entero seleccionado de 0 ó 1;

10 cada R_5 se selecciona independientemente de -H, -OH, -alquilo(C_1-C_3), -C(halo)₃, o -halo;

R_1 es -cicloalquilo(C_9-C_{14}) o bicicloalquilo-(C_9-C_{14}); y

15 cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I, y en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y tautómero farmacéuticamente aceptables, con la condición de que el compuesto no sea

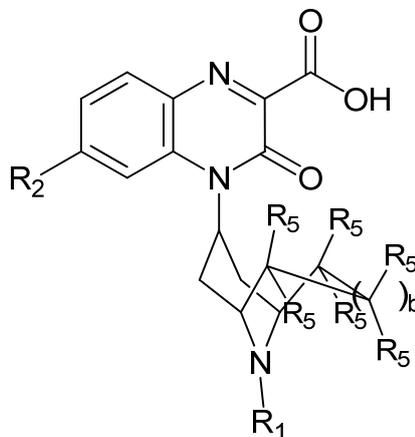


20 3. Compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que cada R_5 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_3), -C(halo)₃, o -halo.

4. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada R_5 se selecciona independientemente de -H, -CH₃, -CF₃, o -F, y preferentemente cada R_5 es -H.

25 5. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que a es un entero seleccionado de 0 ó 1 y preferentemente es 0.

30 6. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y tautómero farmacéuticamente aceptables.

5 7. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R_2 es -F.

10 8. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la porción de ácido 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico del compuesto está en la conformación *endo*- o *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada, y preferentemente está en la conformación *endo*-.

9. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_1 es $-(C_9-C_{12})$ cicloalquilo o $-(C_9-C_{12})$ bicicloalquilo, y en donde preferentemente

15 (i) R_1 es -bicicloalquilo(C_9-C_{12}), o

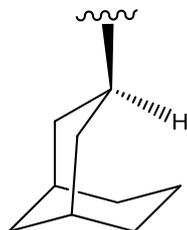
(ii) R_1 es -indanilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, -perhidronaftalenilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.2.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, biciclo[4.3.2]undecilo, o biciclo[4.3.3]dodecilo, o

20 (iii) R_1 es cicloundecilo.

10. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_1 es biciclo[3.3.1]nonilo y preferentemente R_1 es 2-biciclo[3.3.1]nonilo, ó 3-biciclo[3.3.1]nonilo.

25 11. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R_1 está en la conformación *endo*- o *exo*- con respecto al puente de la piperidina puenteada, y preferentemente está en la conformación *exo*-.

30 12. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que R_1 es:



35 13. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11, en el que en un compuesto de fórmula (I') hay 1, 2 ó 3 grupos R_3 y cada grupo R_3 se selecciona independientemente de

- (i) -alquilo(C_1-C_4), -alqueno(C_2-C_6), y -alquino(C_2-C_6); o
(ii) -alquilo(C_1-C_4) y -cicloalquilo(C_3-C_6).

40 14. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11 ó 13, en el que en un compuesto de fórmula (I') cada grupo R_3 es metilo.

15. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11 ó 13-14, en el que en un compuesto de fórmula (I') está presente un grupo R_3 .

45 16. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11, 13 ó 15, en el que en un compuesto de fórmula (I') hay un grupo R_3 el cual es

- (i) -alquilo(C_1-C_4), -alqueno(C_2-C_6), o -alquino(C_2-C_6); o
(ii) -alquilo(C_1-C_4) o -cicloalquilo(C_3-C_6).

50 17. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11, 13 ó 15-16, en el que en un compuesto de fórmula (I') hay un grupo R_3 el cual es

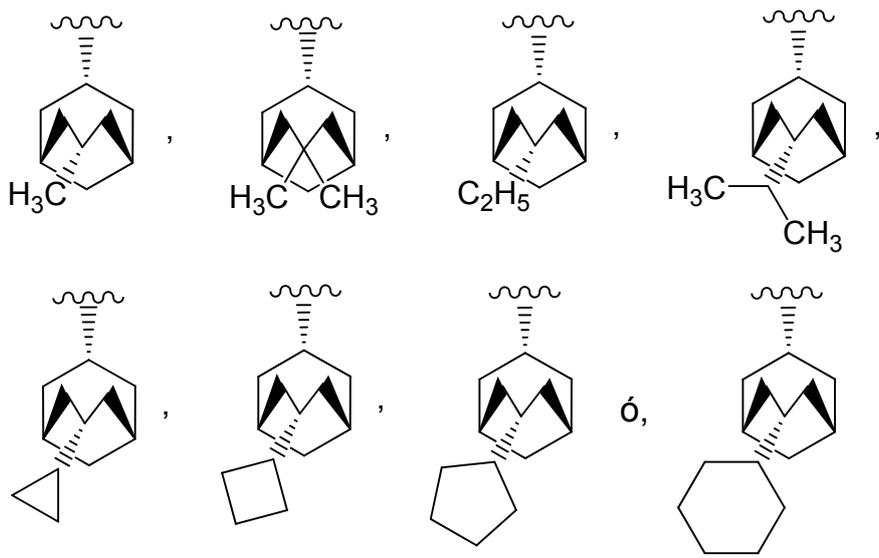
- (i) -metilo, -etilo, -n-propilo, -*iso*-propilo, -n-butilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, o -*tert*-butilo, o
(ii) -metilo, -etilo, -*iso*-propilo, -*iso*-butilo, o -*tert*-butilo;

y preferentemente en donde R_3 es etilo o metilo.

18. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que en un compuesto de fórmula (I') el átomo de carbono del grupo R_1 que está unido al átomo de nitrógeno de la piperidina puenteada no está sustituido por un grupo R_3 .

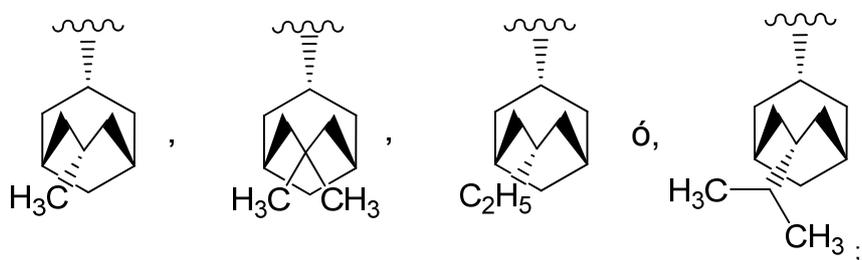
5

19. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11, 13-16, 17 opciones (i) y (ii) así como R_3 como metilo, ó 18, en donde en un compuesto de fórmula (I'), R_1 y R_3 juntos son:



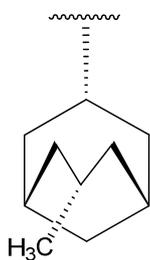
10

más preferentemente son:



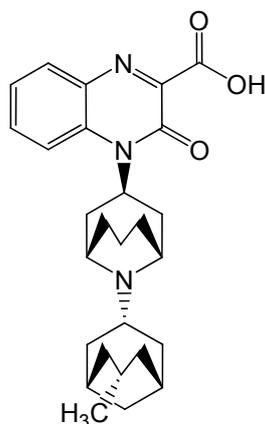
15

y de la forma más preferente son:



20. Compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

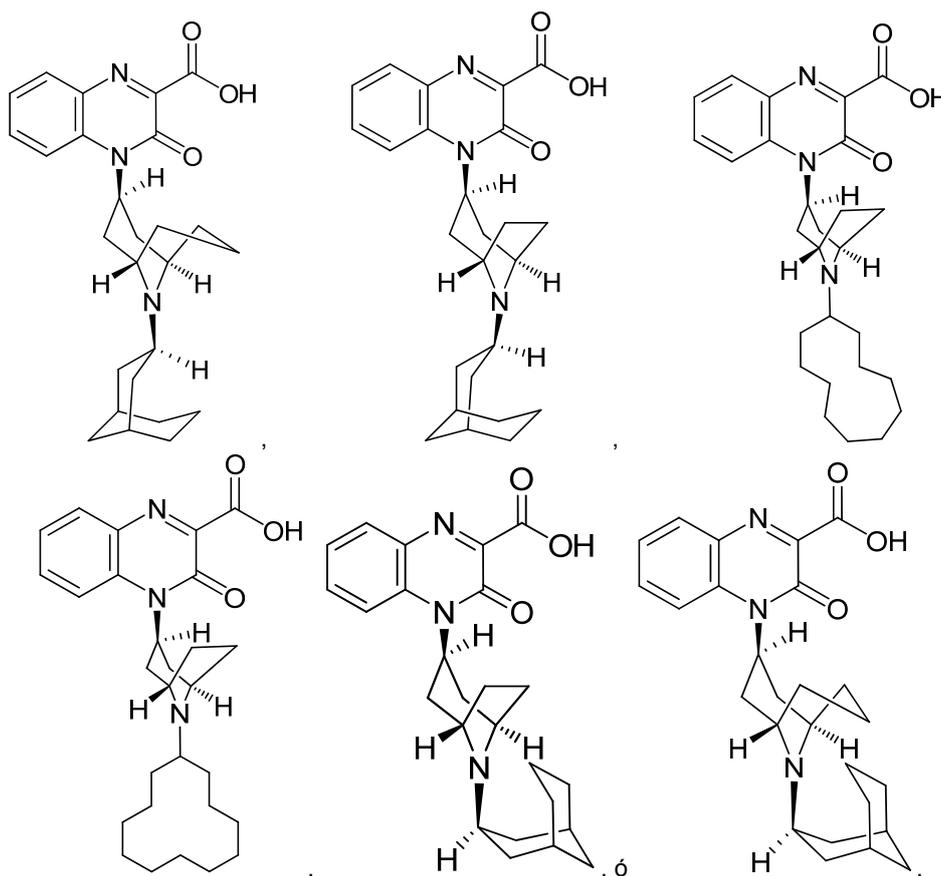
20



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y tautómero farmacéuticamente aceptables.

5

21. Compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula:



10

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y tautómero farmacéuticamente aceptables.

15

22. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, y preferentemente es una sal de ácido *p*-toluensulfónico, una sal sulfato o una sal de ácido fosfórico y preferentemente es una sal de ácido *p*-toluensulfónico.

23. Composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 24. Método *in vitro* 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 eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y tautómero farmacéuticamente aceptables.
- 10 25. Método *in vitro* de la reivindicación 24, en el que el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como agonista en el receptor ORL-1, como agonista parcial en el receptor ORL-1, o como antagonista en el receptor ORL-1, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y tautómero farmacéuticamente aceptables.
- 15 26. Kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.
- 20 27. Método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 28. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para la elaboración de un medicamento útil para tratar dolor, un trastorno de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, Parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea elevada, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas.
29. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso en el tratamiento de dolor, un trastorno de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, Parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea elevada, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas.