

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 546**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
C07D 451/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2008 E 08806986 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2086958**

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

30 Prioridad:

31.08.2007 US 966994 P
21.11.2007 US 989791 P
18.04.2008 US 46364 P
21.07.2008 US 82464 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2015

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:

GOEHRING, RICHARD R.;
MATSUMURA, AKIRA;
SHAO, BIN;
TAODA, YOSHIYUKI;
TSUNO, NAOKI;
WHITEHEAD, JOHN WILLIAM FRANK;
YAO, JIANGCHAO y
FUCHINO, KOUKI

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 534 546 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, y usos de los mismos

5 **1. Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, a un animal que lo necesita.

2. Antecedentes de la invención

[0002] El dolor crónico contribuye de forma importante a la discapacidad y es el motivo de una gran cantidad de sufrimiento. El tratamiento satisfactorio del dolor severo y crónico es un objetivo principal de los médicos, y los analgésicos opioides son los fármacos preferidos para ello.

[0003] Hasta hace poco tiempo, existían evidencias de tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (CNS), de manera que cada clase presentaba subtipos de receptor. Estas clases de receptores se conocen como μ , κ y δ . En la medida en la que los opiáceos presentan una alta afinidad para estos receptores aunque sin ser endógenos con respecto al cuerpo, posteriormente se llevaron a cabo investigaciones para identificar y aislar los ligandos endógenos para estos receptores. Estos ligandos se identificaron, respectivamente, como endorfinas, dinorfinas y encefalinas.

[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 ningún ligando endógeno, derivó en la expresión "receptor huérfano".

[0005] Investigaciones posteriores condujeron al aislamiento y la estructura del ligando endógeno del receptor ORL-1 (es decir, nociceptina; conocida también como orfanina FQ (OFQ)). Este ligando es un péptido de diecisiete aminoácidos similar estructuralmente a miembros de la familia peptídica de los opioides.

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

[0007] El documento WO 0008013 da a conocer compuestos de 1-piperidinil-2-sustituido bencimidazol como agonistas del receptor ORL-1.

[0008] La publicación Internacional PCT n.º WO 99/46260 A1 describe derivados de quinoxalinona como inhibidores de la proteína quinasa C.

[0009] La publicación Internacional PCT n.º WO 99/50254 A1 describe derivados de quinoxalinona como inhibidores de la serina proteasa.

[0010] La publicación Internacional PCT n.º WO 01/90102 A2 describe 6-heterocicilil-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalinas para su uso como herbicidas.

[0011] La publicación Internacional PCT n.º WO 2005/028451 A1 describe derivados de tetrahydroquinoxalina para su uso como agonistas del receptor M2 de acetilcolina.

[0012] 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).

[0013] La solicitud de patente de Estados Unidos publicada n.º US 2005/0256000 de Schaper *et al.* describe derivados de quinoxalin-2-ona para su uso como protectores para plantas.

[0014] La mención de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe considerarse como admisión de que dicha referencia constituya técnica anterior con respecto a la presente solicitud.

3. Sumario de la invención

[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.

[0017] En ciertas realizaciones de la invención, dichos compuestos nuevos presentan actividad agonista parcial en el receptor ORL-1.

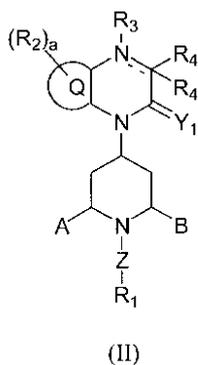
[0018] En ciertas realizaciones adicionales de la invención, dichos compuestos nuevos presentan actividad antagonista en el receptor ORL-1.

[0019] En ciertas realizaciones de la invención, dichos compuestos nuevos presentan afinidad para el receptor ORL-1, y también 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 .

[0020] Ciertos compuestos nuevos de la invención se pueden usar para tratar un animal que padece dolor crónico o agudo.

[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, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención, a un animal que necesita dicho tratamiento. En ciertas realizaciones, dichos nuevos compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tratan de manera eficaz el dolor agudo o crónico en el animal, al mismo tiempo que producen efectos secundarios en un menor número o reducidos en comparación con compuestos previamente disponibles.

[0022] La invención abarca compuestos de Fórmula (II):



y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

Y₁ es O;

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

cada R₂ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₃H, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃, o -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); o

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

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

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

la línea de trazos en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea de trazos indica la presencia de un enlace, entonces R₃ y un R₄ están ausentes;

R₃ se selecciona de:

(a) -H; o

(b) -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂; o

(c) -cicloalquilo(C₃-C₇) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

cada R₄ se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o -NO₂; o

(c) -X, -CH₂X, -CH₂CH₂X, -alquil(C₁-C₆)-X, -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-X, -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) -alquil(C₁-C₆)-X, o -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-alquil(C₁-C₆)-R₈; o

(d) -C(=Y)CN, -C(=Y)X, -C(=Y)T₃, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT₃, -C(=Y)N(T₁)(T₂), -C(=Y)N(R₉)CN, -C(=Y)N(R₉)X, -C(=Y)N(R₉)CH₂CH₂N(T₁)(T₂), -C(=Y)N(R₉)YH, -C(=Y)N(R₉)YX, -C(=Y)N(R₉)YCH₂X, -C(=Y)N(R₉)YCH₂CH₂X, o -C(=Y)N(R₉)S(=O)₂T₃; o

(e) -N(R₉)X, -N(R₉)-CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂N(R₉)X, -N(R₉)CH₂CH₂N(T₁)(T₂), -N(R₉)CH₂C(=Y)X, -N(alquil(C₁-C₆)-C(=O)OR₉)₂, -N(R₉)CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(R₉)-CH₂CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=Y)T₃, -N(T₃)C(=Y)YT₃, -N(T₃)C(=Y)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃, o -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); o

(f) -YH, -CH₂YH, -CH₂CH₂YH, -YX, o -YT₃; o

(g) -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -S(=O)X, o -S(=O)₂X;

X es:

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

(b) -fenilo, -bencilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), -alquil(C₁-C₆)-heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

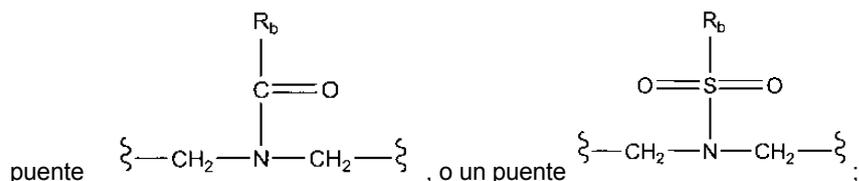
A y B se seleccionan independientemente de:

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

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

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

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



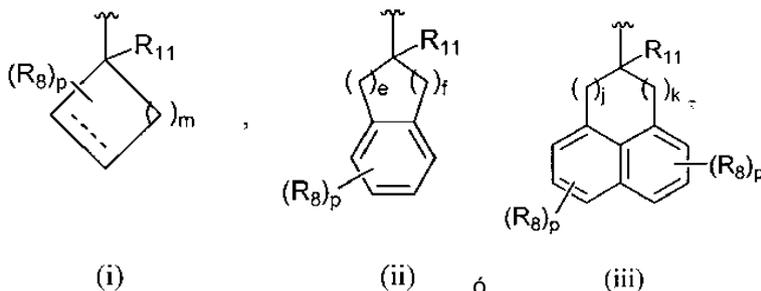
en donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B;

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -CH₂-C(=O)-R_c, -(CH₂)-C(=O)-OR_c, -(CH₂)-C(=O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(=O)₂-N(R_c)₂, R_c, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(=O)₂-R_c;
R_b se selecciona de:

- 5 (a) -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-cicloalquilo(C₃-C₇), o -N(R_c)-heterociclo(de 3 a 7 miembros); o
(b) -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; o
10 (c) -N(R_c)-fenilo, -N(R_c)-naftalenilo, -N(R_c)-arilo(C₁₄), o -N(R_c)-heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);
Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₁]_h-, en donde h es 0 ó 1; [alqueno(C₂-C₁₀) sustituido
15 opcionalmente por R₁]; o -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-,
cada R₁ se selecciona independientemente de:

- (a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, o -C(=O)CN; o
20 (b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₃-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), en donde el -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) se selecciona de -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -cumarinilo, -indolilo, -indolizino, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4H-quinolizino, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazino, -naftiridino, -carbazolilo, -β-carbolino, -indolino, -isoindolino, -1,2,3,4-tetrahydroquinolino, -1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, y pirrolopirrolo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o
25 (c)



- o
30 (d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R₇; o

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

35 -Z-R₁ es -alquilo(C₁-C₄) sustituido con tetrazolilo;
cada R₆ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), o -cicloalquilo(C₃-C₇), o dos grupos R₆ fijados al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido por O, S, o N(T₃);

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

45 cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -alquil(C₁-C₆)COOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -NR₉-alquil(C₁-C₆)-COOR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)-C(=O)OR₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

50 cada R₉ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

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

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

en caso contrario, cuando Z es -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

cada R₁₂ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);

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

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

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

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

cada T₁, T₂, y T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el cual cualquier átomo de carbono de -alquilo(C₁-C₁₀), excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al cual está fijado T₁, T₂, o T₃, se sustituye independientemente por O, S, o N(R₆), o T₁ y T₂ pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual están unidos T₁ y T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono de dicho anillo de 5 a 8 miembros se sustituye independientemente por O, S, o N(R₆);

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

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

en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo compuesto por sal, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y/o tautómero farmacéuticamente aceptables.

[0023] Un compuesto de Fórmula (II) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (un "Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida") es útil, por ejemplo, como analgésico, anti-inflamatorio, diurético, agente anestésico, agente neuroprotector, antihipertensivo, agente ansiolítico, agente para el control del apetito, regulador del oído, antitúxico, 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.

[0024] Un Compuesto de piperidina, 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.

[0025] La invención se refiere también a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal.

[0026] La invención se refiere además a compuestos para su uso para el tratamiento de una Condición, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, a un animal que lo necesite.

[0027] La invención se refiere además a compuestos para su uso para prevenir una Condición, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, a un animal que lo necesite.

[0028] La invención se refiere además al uso de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, por ejemplo de Fórmula (II), para la elaboración de un medicamento útil para tratar una Condición.

[0029] La invención se refiere además al uso de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, por ejemplo de Fórmula (II), para la elaboración de un medicamento útil para prevenir una Condición.

[0030] 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 con capacidad de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad, inhibidora de la función del receptor de ORL-1, de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida.

[0031] 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, de tipo quinoxalina sustituida.

5 **[0032]** La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para preparar una composición, que comprenden la etapa de mezclar un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **[0033]** La invención se refiere todavía adicionalmente a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida.

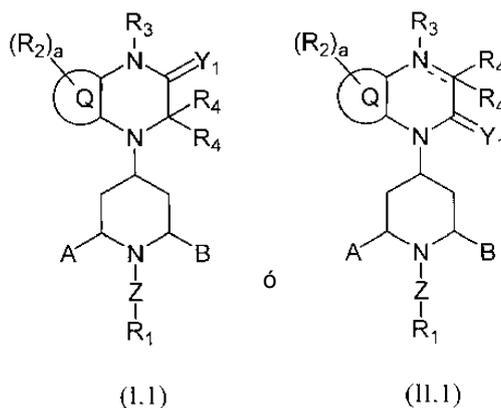
[0034] La invención también proporciona intermedios novedosos para ser utilizados en la elaboración de compuestos de Piperidina, de tipo quinoxalina sustituida.

15 **[0035]** La invención se puede entender más completamente en referencia a la descripción detallada y 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

20

[0036] La invención comprende compuestos de Fórmula (II.1):



25 o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde:

Y₁ es O;

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

cada R₂ se selecciona independientemente de:

30 (a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(O)T₃, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), -S(O)₃H, -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(O)T₃, -N(T₃)C(O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃, o -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); o

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

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

a es un entero de 0 a 2;

40 la línea de trazos en el anillo de piperazina fusionado indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea de trazos indica la presencia de un enlace entonces R₃ y un R₄ están ausentes;

R₃ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 de -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;

cada R₄ se selecciona independientemente de:

45

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o -NO₂; o

(c) -X, -CH₂X, o -CH₂CH₂X; o

50 (d) -C(Y)CN, -C(Y)X, -C(Y)T₃, -C(Y)YX, -C(Y)YT₃, -C(Y)N(T₁)(T₂), -C(Y)N(R₉)CN, -C(Y)N(R₉)X, -C(Y)N(R₉)YH, -C(Y)N(R₉)YX, -C(Y)N(R₉)YCH₂X, -C(Y)N(R₉)YCH₂CH₂X, o -C(Y)N(R₉)S(O)₂T₃; o

- (e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)-CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2X$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(Y)T_3$, $-N(T_3)C(Y)YT_3$, $-N(T_3)C(Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; o
 (f) $-YH$, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, $-YX$, o $-YT_3$; o
 (g) $-S(O)T_3$, $-S(O)_2T_3$, $-S(O)N(T_1)(T_2)$, $-S(O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(O)X$, o $-S(O)_2X$;

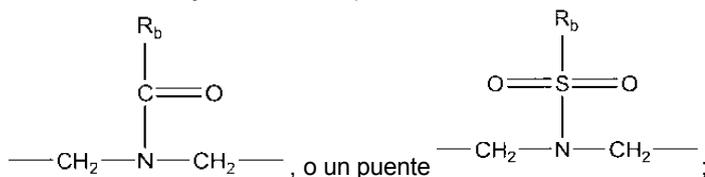
X es:

- (a) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈; o
 (b) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

A y B se seleccionan independientemente de:

- (a) -H, -CN, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), o -alquino(C₂-C₆), de manera que cada uno de dichos -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆) o -alquino(C₂-C₆) está no sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de -OH, -S(O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(O)R₉ y -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) o de 1 a 3 -halo independientemente seleccionados; o
 (b) A-B pueden formar conjuntamente un puente (C₂-C₆), el cual está no sustituido u opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -OH u opcionalmente contiene -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆); o
 (c) A-B pueden formar conjuntamente un puente -CH₂-N(R_a)-CH₂-, un puente



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

R_b se selecciona de:

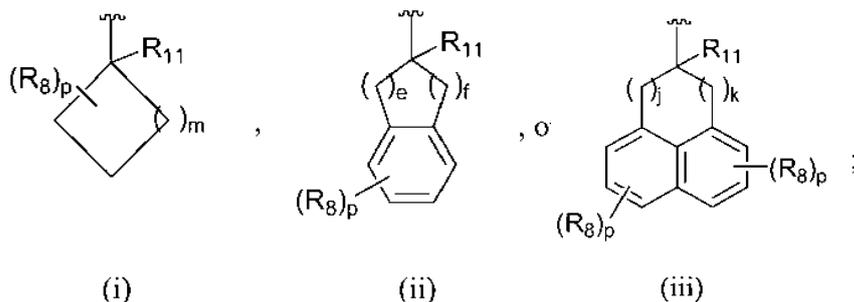
- (a) -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-cicloalquilo(C₃-C₇), o -N(R_c)-heterociclo(de 3 a 7 miembros); o
 (b) -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇; o
 (c) -N(R_c)-fenilo, -N(R_c)-naftalenilo, -N(R_c)-arilo(C₁₄), o -N(R_c)-heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇;

cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);

Z es -[alquil(C₁-C₁₀)]_h-, en donde h es 0 ó 1; o -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-;

R₁ se selecciona de:

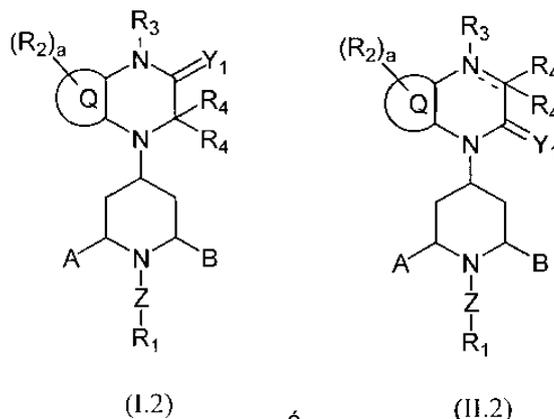
- (a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)OV₁, o -C(O)CN; o
 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), en donde el -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) está definido como para los compuestos de Fórmula (II); cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R₈, o



(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R₇; o

- 5 -Z-R₁ es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono 3 del propilo con -CN, -C(O)N(R₆)₂, -C(O)OV₁, o -tetrazolilo; o
 -Z-R₁ es -alquilo(C₁-C₄) sustituido con tetrazolilo;
 cada R₆ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), o -cicloalquilo(C₃-C₇), o dos grupos R₆ fijados al
 mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros, de manera que el número de átomos en el
 10 anillo incluye el átomo de nitrógeno, en el cual uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido opcionalmente
 por O, S, o N(T₃);
 cada R₇ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -OR₉, -SR₉, -
 C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(O)R₁₂, -N(R₉)S(O)₂R₁₂,
 -N(R₉)C(O)R₁₂, -N(R₉)C(O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(O)R₉, -C(O)N(T₁)(T₂), -C(O)OR₉, -OC(O)R₉, -
 15 OC(O)N(T₁)(T₂), -OC(O)OR₉, -S(O)R₉, o -S(O)₂R₉;
 cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -OR₉, -SR₉, -
 C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(O)R₁₂, -
 N(R₉)S(O)₂R₁₂, -N(R₉)C(O)R₁₂, -N(R₉)C(O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(O)R₉, -C(O)N(T₁)(T₂), -C(O)OR₉, -OC(O)R₉, -
 20 OC(O)N(T₁)(T₂), -OC(O)OR₉, -S(O)R₉, o -S(O)₂R₉;
 cada R₉ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-
 C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);
 si h es 0, R₁₁ se selecciona de -H, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ o -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido
 con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;
 si h es 1, R₁₁ se selecciona de -H, -OH, -halo, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ o -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o
 25 está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;
 cada R₁₂ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);
 m es un entero de 1 a 7;
 e y f son independientemente un entero de 0 a 5 con la condición que 2 ≤ (e + f) ≤ 5;
 j y k son independientemente un entero de 0 a 4 con la condición que 1 ≤ (j + k) ≤ 4;
 30 cada p es independientemente 0 ó 1;
 cada T₁, T₂, y T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3
 grupos R₈ y, opcionalmente, en el cual cualquier átomo de carbono del -alquilo(C₁-C₁₀), excepto el átomo de carbono
 unido directamente al átomo al cual está fijado T₁, T₂, o T₃, está sustituido independientemente por O, S, o N(R₆), o T₁
 y T₂ juntos pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de
 35 nitrógeno al cual están unidos T₁ y T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3
 grupos R₈
 y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono de dicho anillo de 5 a 8 miembros está sustituido independientemente
 por O, S, o N(R₆);
 cada V₁ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -fenilo, o -bencilo; y cada halo
 se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

[0037] La invención abarca compuestos de Fórmula (II.2):



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

- 5 Y_1 es O;
 Q se selecciona de benzo fusionado o heteroarilo (de 5 ó 6 miembros);
 cada R_2 se selecciona independientemente de:
- 10 (a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(O)T₃, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), -S(O)₃H, -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(O)T₃, -N(T₃)C(O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃, o -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); o
 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricioalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalquenilo(C₅-C₁₀), -bicicloalquenilo(C₇-C₁₄), -tricioalquenilo(C₈-C₂₀), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o
 15 (c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

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

- la línea de trazos en el anillo fusionado de piperazina indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea de trazos indica la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;
- 20 R_3 se selecciona de -H, -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 de -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂, o -cicloalquilo(C₃-C₇), seleccionados independientemente, el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ seleccionados independientemente;
- 25 cada R_4 se selecciona independientemente de:

- (a) -H; o
 (b) -halo, -CN, o -NO₂; o
 (c) -X, -CH₂X, o -CH₂CH₂X; o
 30 (d) -C(Y)CN, -C(Y)X, -C(Y)T₃, -C(Y)YX, -C(Y)YT₃, -C(Y)N(T₁)(T₂), -C(Y)N(R₉)CN, -C(Y)N(R₉)X, -C(Y)N(R₉)YH, -C(Y)N(R₉)YX, -C(Y)N(R₉)YCH₂X, -C(Y)N(R₉)YCH₂CH₂X, o -C(Y)N(R₉)S(O)₂T₃; o
 (e) -N(R₉)X, -N(R₉)-CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂X, -N(R₉)CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))=N(R₁₂)₂, -N(R₉)-CH₂CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(Y)T₃, -N(T₃)C(Y)YT₃, -N(T₃)C(Y)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃, o -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); o
 35 (f) -CH₂YH, o -CH₂CH₂YH; o
 (g) -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)N(T₁)(T₂), -S(O)₂N(T₁)(T₂), -S(O)X, o -S(O)₂X;

X es:

- 40 (a) -H, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricioalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalquenilo(C₅-C₁₀), -bicicloalquenilo(C₇-C₁₄), -tricioalquenilo(C₈-C₂₀), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o
 45 (b) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

A y B se seleccionan independientemente de:

(a) -H, -CN, -C(O)OT₃, -C(O)N(T)₁(T)₂, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆) o -alcoxi(C₁-C₆), de manera que cada uno de dichos -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆) o -alquinilo(C₂-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -S(O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(O)R₉ y -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) ó 1, 2 ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

(b) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆), el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos -OH, y de manera que dicho puente contiene opcionalmente -HC=CH- dentro del puente de (C₂-C₆); en donde el anillo de piperazina que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración endo- o exo- con respecto al puente A-B;

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



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

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -CH₂-C(O)-F_c, -(CH₂)-C(O)-OR_c, -(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂, R_c, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_c;
R_b se selecciona de:

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

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

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

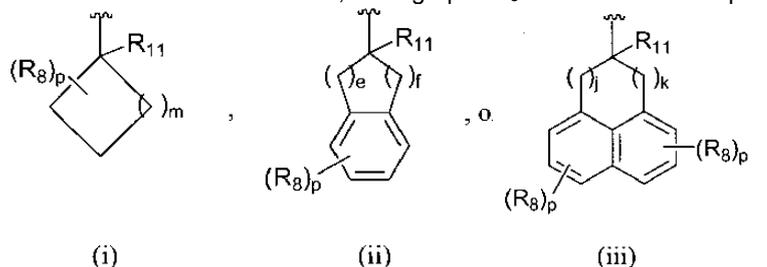
cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);

Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁]₁₋₁, en donde h es 0 ó 1; o -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-;

cada R₁ se selecciona independientemente de:

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

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), en donde el -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) se define tal como para los compuestos de Fórmula (II); cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o



(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R₇; o

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

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

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

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

5 cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)COOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)alquil(C₁-C₆)COOR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(O)R₁₂, -N(R₉)S(O)₂R₁₂, -N(R₉)C(O)R₁₂, -N(R₉)C(O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(O)R₉, -C(O)N(T₁)(T₂), -C(O)OR₉, -OC(O)R₉, -OC(O)N(T₁)(T₂), -OC(O)OR₉, -S(O)R₉, o -S(O)₂R₉;

10 cada R₉ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

si h es 0, entonces R¹¹ se puede seleccionar de -H, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;

15 si h es 1, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -OH, -halo, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ ó R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;

en caso contrario, cuando Z es -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ ó R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;

20 cada R₁₂ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);

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

e y f son cada uno de ellos un entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 con la condición que 2 ≤ (e + f) ≤ 5;

25 j y k son cada uno de ellos un entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 ó 4 con la condición que 1 ≤ (j + k) ≤ 4;

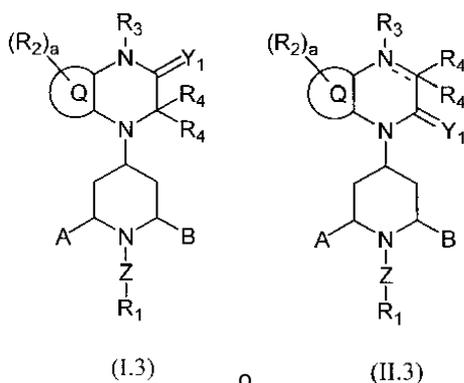
cada p es un entero independientemente seleccionado de 0 ó 1;

30 cada T₁, T₂, y T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el cual cualquier átomo de carbono del -alquilo(C₁-C₁₀), excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al cual está fijado T₁, T₂, o T₃, está sustituido independientemente por O, S, o N(R₆), o T₁ y T₂ pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos del anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual están unidos T₁ y T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros está sustituido independientemente por O, S, o N(R₆);

35 cada V₁ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -fenilo, o -bencilo; y

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

40 **[0038]** La invención abarca compuestos de Fórmula (II.3):



o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde:

45 Y₁ es O;

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

cada R₂ se selecciona independientemente de:

50 (a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(O)T₃, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), -S(O)₃H, -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(O)T₃, -N(T₃)C(O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃, o -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); o

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; o

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

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

la línea de trazos en el anillo de piperazina fusionado indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea de trazos indique la presencia de un enlace entonces R₃ y un R₄ están ausentes;

R₃ se selecciona de -H, -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 de -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂, o -cicloalquilo(C₃-C₇) seleccionados independientemente, el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ seleccionados independientemente;

cada R₄ se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o -NO₂; o

(c) -X, -CH₂X, o -CH₂CH₂X; o

(d) -C(Y)CN, -C(Y)X, -C(Y)T₃, -C(Y)YX, -C(Y)YT₃, -C(Y)N(T₁)(T₂), -C(Y)N(R₉)CN, -C(Y)N(R₉)X, -C(Y)N(R₉)YH, -C(Y)N(R₉)YX, -C(Y)N(R₉)YCH₂X, -C(Y)N(R₉)YCH₂CH₂X, o -C(Y)N(R₉)S(O)₂T₃; o

(e) -N(R₉)X, -N(R₉)-CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂X, -N(R₉)CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(R₉)CH₂CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(Y)T₃, -N(T₃)C(Y)YT₃, -N(T₃)C(Y)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃, o -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); o

(f) -CH₂YH, o -CH₂CH₂YH; o

(g) -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)N(T₁)(T₂), -S(CO)₂N(T₁)(T₂), -S(O)X, o -S(O)₂X;

X es:

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

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

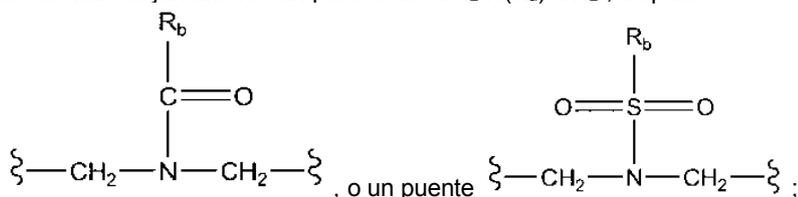
cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

A y B se seleccionan independientemente de:

(a) -H, -CN, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆) o -alcoxi(C₁-C₆), de manera de cada uno de dichos -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆) o -alquino(C₂-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -S(O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(O)R₉ y -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) ó 1, 2 ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

(b) A-B pueden formar conjuntamente un puente de (C₂-C₆), el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos -OH, y conteniendo opcionalmente dicho puente -HC=CH- o -O- dentro del puente de (C₂-C₆); en donde el anillo de piperazina que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración endo- o exo- con respecto al puente A-B; o

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



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

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

R_b se selecciona de:

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

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

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

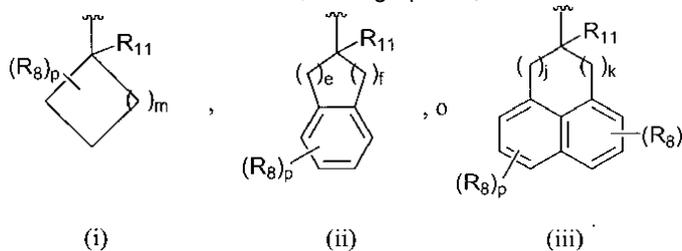
cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);

Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁]_n-, en donde h es 0 ó 1; o -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-;

cada R₁ se selecciona independientemente de:

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

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricioalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricioalqueno(C₈-C₁₀), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), en donde el -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) se define como para los compuestos de la fórmula (II) cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o



o

(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R₇; o

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

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

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

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

cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-COOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)-alquil(C₁-C₆)-COOR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(O)R₁₂, -N(R₉)S(O)₂R₁₂, -N(R₉)C(O)R₁₂, -N(R₉)C(O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(O)R₉, -C(O)N(T₁)(T₂), -C(O)OR₉, -OC(O)R₉, -OC(O)N(T₁)(T₂), -OC(O)OR₉, -S(O)R₉, o -S(O)₂R₉;

cada R₉ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

si h es 0, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;

si h es 1, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -OH, -halo, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ ó R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;

de lo contrario, cuando Z es -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂ ó R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, o -C(O)N(R₆)₂;

cada R₁₂ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);

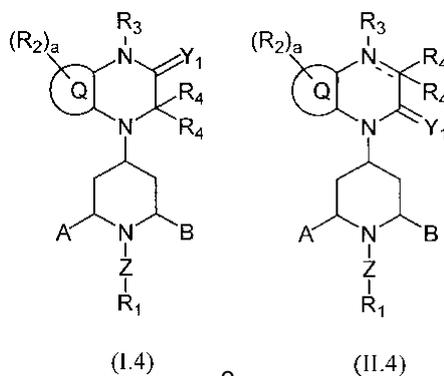
m es un entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

e y f son cada uno de ellos un entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 con la condición que 2 ≤ (e + f) ≤ 5;

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

5 cada p es un entero independientemente seleccionado de 0 ó 1;
 cada T₁, T₂, y T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) el cual no está sustituido o está sustituido con 1,
 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el cual cualquier átomo de carbono
 del -alquilo(C₁-C₁₀), excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al cual está fijado T₁, T₂, o T₃, se
 encuentra sustituido independientemente por O, S, o N(R₆), o T₁ y T₂ pueden formar conjuntamente un anillo de
 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual están unidos T₁ y
 T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados
 independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros está
 10 sustituido independientemente por O, S, o N(R₆);
 cada V₁ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -fenilo, o -bencilo; y
 cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

[0039] La invención abarca compuestos de Fórmula (II.4):



o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde:

Y₁ es O;

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

cada R₂ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₃H, -S(=O)₃T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃, o -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); o

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicioalquilo(C₆-C₁₄), -tricioalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₃-C₁₀), -bicioalqueno(C₁-C₁₄), -tricioalqueno(C₈-C₁₀), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicioheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₆ seleccionados independientemente; o

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

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

la línea de trazos en el anillo, que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea de trazos indica la presencia de un enlace entonces R₃ y un R₄ están ausentes;

R₃ se selecciona de:

(a) -H; o

(b) -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂; o

(c) -cicloalquilo(C₃-C₇) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

cada R₄ se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o -NO₂; o

(c) -X, -alquil(C₁-C₆)-X, -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-X, o -heterociclo (5- o 6- miembros)-alquil(C₁-C₆)-X; o

(d) -C(=Y)CN, -C(=Y)X, -C(=Y)T₃, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT₃, -C(=Y)N(T₁)(T₂), -C(=Y)N(R₉)CN, -C(=Y)N(R₉)X, -C(=Y)N(R₉)YH, -C(=Y)N(R₉)YX, -C(=Y)N(R₉)YCH₂X, -C(=Y)N(R₉)YCH₂CH₂X, o -C(=Y)N(R₉)S(=O)₂T₃; o

- (e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)-CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2X$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=Y)T_3$, $-N(T_3)C(=Y)YT_3$, $-N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; o
 (f) $-CH_2YH$, o $-CH_2CH_2YH$; o
 (g) $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)X$, o $-S(=O)_2X$;

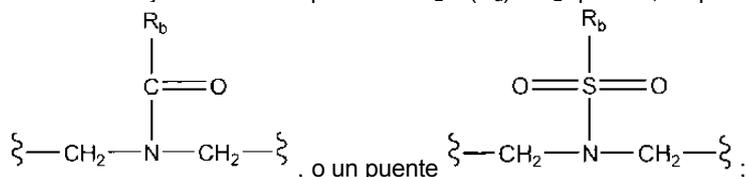
X es:

- (a) $-H$, $-alquilo(C_1-C_6)$, $-alqueno(C_2-C_6)$, $-alquino(C_2-C_6)$, $-alcoxi(C_1-C_6)$, $-cicloalquilo(C_3-C_7)$, $-bicicloalquilo(C_6-C_{14})$, $-tricicloalquilo(C_8-C_{20})$, $-cicloalqueno(C_5-C_{10})$, $-bicicloalqueno(C_7-C_{14})$, $-tricicloalqueno(C_8-C_{20})$, $-heterociclo$ (de 5 ó 6 miembros), o $-bicloheterociclo$ (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o
 (b) $-fenilo$, $-naftalenilo$, $-arilo(C_{14})$, o $-heteroarilo$ (de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O o S;

A y B se seleccionan independientemente de:

- (a) $-H$, $-CN$, $-C(=O)OT_3$, o $-C(=O)N(T_1)(T_2)$; o
 (b) $-cicloalquilo(C_3-C_{12})$, $-cicloalcoxi(C_3-C_{12})$, $-alquilo(C_1-C_6)$, $-alqueno(C_2-C_6)$, $-alquino(C_2-C_6)$, o $-alcoxi(C_1-C_6)$, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OH$, $-S(=O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(=O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(=O)R_9$, y $-heterociclo$ (de 5 ó 6 miembros), ó 1, 2 ó 3 $-halo$ seleccionados independientemente; o
 (c) A-B pueden formar conjuntamente un puente de (C_2-C_6) , el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OH$, $-alquilo(C_1-C_4)$, $-halo$, y $-C(halo)_3$, y conteniendo opcionalmente dicho puente $-HC=CH-$ u $-O-$ dentro del puente de (C_2-C_6) ; en donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B; o
 (d) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$ puente, un puente



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

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

R_b se selecciona de:

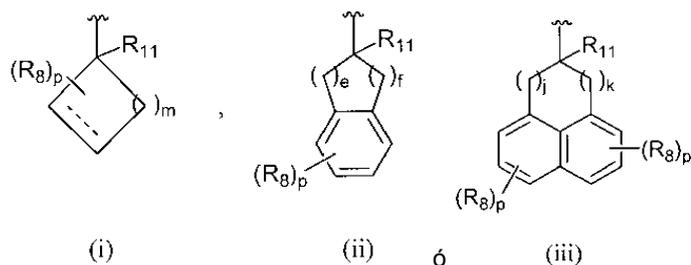
- (a) $-H$, $-alquilo(C_1-C_6)$, $-cicloalquilo(C_3-C_7)$, $-heterociclo$ (de 3 a 7 miembros), $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)-cicloalquilo(C_3-C_7)$, o $-N(R_c)-heterociclo$ (de 3 a 7 miembros); o
 (b) $-fenilo$, $-naftalenilo$, o $-heteroarilo$ (de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; o
 (c) $-N(R_c)-fenilo$, $-N(R_c)-naftalenilo$, $-N(R_c)-arilo(C_{14})$, o $-N(R_c)-heteroarilo$ (de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

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

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

cada R_1 se selecciona independientemente de:

- (a) $-halo$, $-CN$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-NO_2$, $-N(R_6)_2$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(=O)OV_1$, o $-C(=O)CN$; o
 (b) $-alquilo(C_1-C_{10})$, $-alqueno(C_2-C_{10})$, $-alquino(C_2-C_{10})$, $-O-alquilo(C_1-C_6)$, $-cicloalcoxi(C_3-C_7)$, $-bicicloalquilo(C_6-C_{14})$, $-tricicloalquilo(C_8-C_{20})$, $-cicloalqueno(C_5-C_{10})$, $-bicicloalqueno(C_7-C_{14})$, $-tricicloalqueno(C_8-C_{20})$, $-heterociclo$ (de 3 a 7 miembros), $-bicloheterociclo$ (de 7 a 10 miembros), en donde el $-bicloheterociclo$ (de 7 a 10 miembros) se define como para los compuestos de la fórmula (II); cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o
 (c)

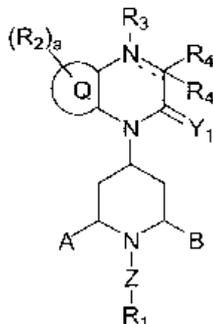


(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R₇; o

- 5 -Z-R₁ es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono 3 del propilo con -CN, -C(=O)N(R₆)₂, -C(=O)OV₁, o -tetrazolilo; o
 -Z-R₁ es -alquilo(C₁-C₄) sustituido con tetrazolilo;
 cada R₆ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), o -cicloalquilo(C₃-C₇), o dos grupos R₆ fijados al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el número
 10 de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido por O, S, o N(T₃);
 cada R₇ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;
 15 cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), -alquil(C₁-C₆)COOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)alquil(C₁-C₆)COOR₉)₂, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;
 20 cada R₉ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalquenilo(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);
 si h es 0, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ ó R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;
 25 si h es 1, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ ó R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;
 en caso contrario, cuando Z es -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ ó R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;
 cada R₁₂ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);
 m es un entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11;
 30 e y f son cada uno de ellos un entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, ó 5 con la condición que 2 ≤ (e + f) ≤ 5;
 j y k son cada uno de ellos un entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 ó 4 con la condición que 1 ≤ (j + k) ≤ 4;
 cada p es un entero independientemente seleccionado de 0 ó 1;
 40 cada T₁, T₂, y T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el cual cualquier átomo de carbono del -alquilo(C₁-C₁₀), excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al cual está fijado T₁, T₂, o T₃, está sustituido independientemente por O, S, o N(R₆), o T₁ y T₂ pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual T₁ y T₂ están unidos,
 45 dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono de dicho anillo de 5 a 8 miembros está sustituido independientemente por O, S, o N(R₆);
 cada V₁ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -fenilo, o -bencilo; y
 cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

4.2 Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de fórmula (II)

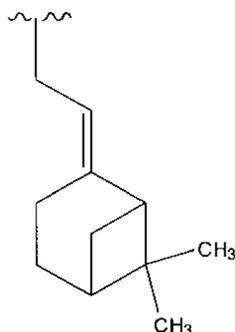
[0040] Tal como se ha mencionado anteriormente, la invención abarca compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R₁, R₂, R₃, R₄, Q, Y₁, Z, A, B, a, y la línea de trazos se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

- 5 **[0041]** En una realización, la línea de trazos (que representa un enlace) en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q está ausente y R₃ está presente.
- [0042]** En otra realización, la línea de trazos (que representa un enlace de un doble enlace) en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q está presente, y R₃ y un R₄ están ausentes.
- 10 **[0043]** En otra realización, Y₁ es O.
- [0044]** En otra realización, A es H.
- 15 **[0045]** En otra realización, B es H.
- [0046]** En otra realización, a es 0 ó 1.
- [0047]** En otra realización, a es 0.
- 20 **[0048]** En otra realización, a es 1.
- [0049]** En otra realización, a es 2.
- 25 **[0050]** En otra realización, h es 0.
- [0051]** En otra realización, h es 1.
- [0052]** En otra realización, h es 1 y Z es un alquilo(C₁-C₃).
- 30 **[0053]** En otra realización, h es 1, Z es un alquilo(C₁-C₃), R₁ es fenilo, el alquilo(C₁-C₃) está sustituido por otro R₁, y el otro R₁ es fenilo.
- 35 **[0054]** En otra realización, R₁ es -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo (C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₁₀), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.
- 40 **[0055]** En otra realización, h es 1 y Z es un alqueno(C₂-C₁₀).
- [0056]** En otra realización, h es 1 y Z es un alqueno(C₂-C₆).
- [0057]** En otra realización, h es 1 y Z es un propenilo.
- 45 **[0058]** En otra realización h es 1, Z es propenilo y R₁ es un -bicicloalquilo(C₆-C₁₄) o -tricicloalquilo(C₈-C₂₀) opcionalmente sustituido.
- [0059]** En otra realización h es 1, y Z-R₁ es



- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- [0060] En otra realización, R_1 es ciclooctilo opcionalmente sustituido.
- [0061] En otra realización, R_1 es ciclooctenilo opcionalmente sustituido.
- [0062] En otra realización, R_1 es antrilo opcionalmente sustituido.
- [0063] En otra realización, h es 0 y R_1 es ciclooctilo opcionalmente sustituido.
- [0064] En otra realización, h es 0 y R_1 es cicoundecilo opcionalmente sustituido.
- [0065] En otra realización, h es 0 y R_1 es ciclooctenilo opcionalmente sustituido.
- [0066] En otra realización, h es 0 y R_1 es antrilo opcionalmente sustituido.
- [0067] En otra realización, h es 0 y R_1 es -bicicloalquilo (C_6-C_{14}) opcionalmente sustituido.
- [0068] En otra realización, h es 0 y R_1 es biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido.
- [0069] En otra realización, h es 0 y R_1 es biciclo[2.2.1.]hepilo opcionalmente sustituido.
- [0070] En otra realización, h es 0 y R_1 es -tricicloalquilo (C_8-C_{20}) opcionalmente sustituido.
- [0071] En otra realización, h es 0 y R_1 es adamantilo opcionalmente sustituido.
- [0072] En otra realización, h es 0 y R_1 es noradamantilo opcionalmente sustituido.
- [0073] En otra realización, si Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) sustituido opcionalmente por R_1] $_h$ y h es 0 entonces R_4 no es COOH.
- [0074] En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno de ellos H, y a es 0 ó 1.
- [0075] En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno de ellos H, y a es 0.
- [0076] En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno de ellos H, y a es 1.
- [0077] En otra realización, el doble enlace en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q está presente y R_3 está ausente.
- [0078] En otra realización, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7).
- [0079] En otra realización, R_3 es -H.
- [0080] En otra realización, R_3 es -alquilo(C_1-C_4).
- [0081] En otra realización, R_3 es metilo, etilo, n-propilo o *iso*-propilo, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con un grupo -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6) $_2$, -C(=O)OR $_9$, o -C(=O)N(R_6) $_2$.
- [0082] En otra realización, R_3 es -cicloalquilo(C_3-C_7).
- [0083] En otra realización, R_3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos -CH $_3$.

- [0084]** En otra realización, R₃ es ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con un grupo -OH, -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂.
- 5 **[0085]** En otra realización, R₁₁ no es -COOH.
- [0086]** En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno de ellos H, el doble enlace en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q está presente, R₃ está ausente, y a es 0 ó 1.
- 10 **[0087]** En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno de ellos H, el doble enlace en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q está presente, R₃ está ausente, y a es 0.
- [0088]** En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno de ellos H, el doble enlace en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q está presente, R₃ está ausente, y a es 1.
- 15 **[0089]** En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno de ellos H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 0 ó 1.
- [0090]** En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno de ellos H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 0.
- 20 **[0091]** En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno de ellos H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 1.
- [0092]** En otra realización, cada R₂ se selecciona independientemente de -halo, -OH, -NH₂, -CN, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros).
- 25 **[0093]** En otra realización, a es 2 y cada R₂ se selecciona independientemente de -halo, -OH, -NH₂, -CN, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros).
- 30 **[0094]** En otra realización, a es 1 y R₂ se selecciona de -halo, -OH, -NH₂, -CN, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros).
- [0095]** En otra realización, a es 2 y cada R₂ se selecciona independientemente de -halo, -OH, -NH₂, -CN, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o fenilo.
- 35 **[0096]** En otra realización, a es 1 y R₂ se selecciona de -halo, -OH, -NH₂, -CN, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o fenilo.
- [0097]** En otra realización, a es 1 y R₂ se selecciona de -halo, opcionalmente -F.
- 40 **[0098]** En otra realización, Q se selecciona de benzo, piridino, pirimidino, pirazino, piridazino, pirrolino, imidazolino, pirazolino, triazolino, furano, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino.
- [0099]** En otra realización, Q se selecciona de benzo o piridino.
- 45 **[0100]** En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, y R₂ está fijado en la posición 6 del benzo o piridino, por ejemplo, tal como se ilustra para el benzo sustituido por -F del compuesto 133 de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.
- [0101]** En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, R₂ se selecciona de -halo, opcionalmente -F, y R₂ está fijado en la posición 6 del benzo o piridino, por ejemplo, tal como se ilustra para el benzo sustituido por -F del compuesto 133 de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.
- 50 **[0102]** En otra realización, Q es benzo.
- [0103]** En otra realización, Q es piridino.
- 55 **[0104]** En otra realización, Q es piridino y las posiciones 2- y 3- del piridino están fusionadas al anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, por ejemplo tal como se ilustra para los compuestos de acuerdo con la Fórmula (IIB).
- 60 **[0105]** En otra realización, cada Y es O.
- [0106]** En otra realización, cada Y es S.

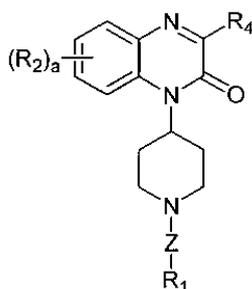
[0107] En otra realización, el derivado de los compuestos de Fórmula (II) farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.

[0108] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato.

[0109] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

[0110] En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.

10 [0111] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIA):

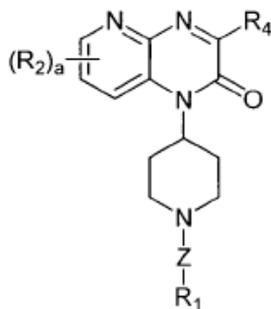


(IIA)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

15

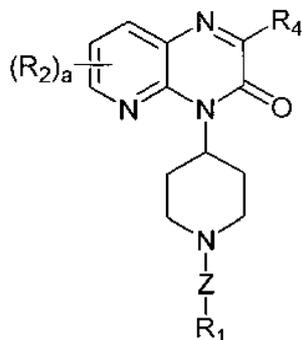
[0112] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIB):



(IIB)

20 donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

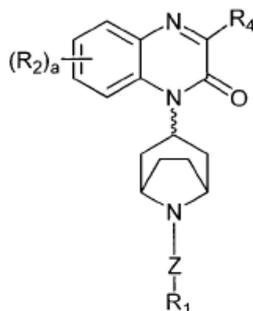
[0113] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIC):



(IIC)

donde R_1 , R_2 , R_4 , Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

- 5 **[0114]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID):

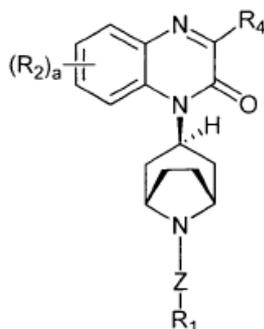


(IID)

donde R_1 , R_2 , R_4 , Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

- [0115]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID1):

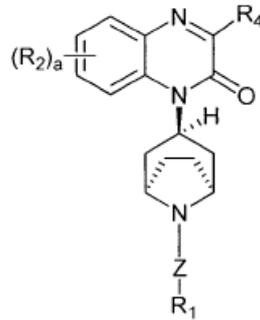


(IID1)

15

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente de (-CH₂-CH₂-).

- [0116]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID2):

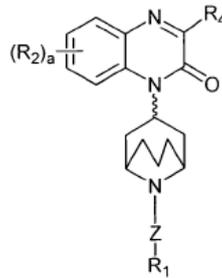


(IID2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente de (-CH₂-CH₂-).

5

[0117] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE):

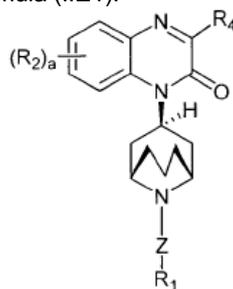


(IIE)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

[0118] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE1):



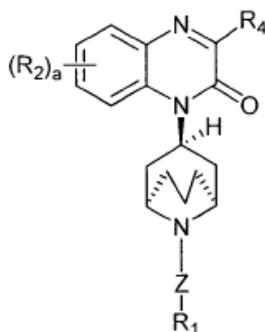
(IIE1)

15

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente de (-CH₂-CH₂-).

20

[0119] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE2):

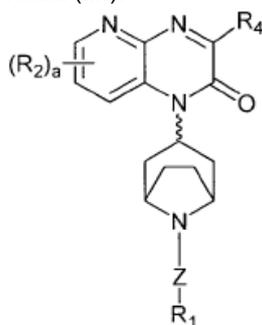


(IIE2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-).

5

[0120] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF):

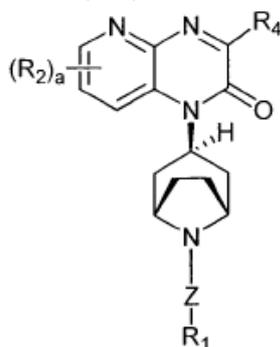


(IIF)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

[0121] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF1):



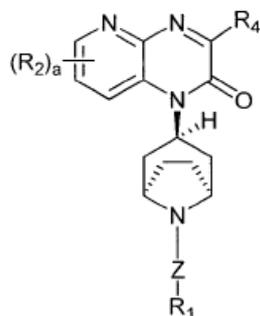
(IIF1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

15

[0122] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF2):

20

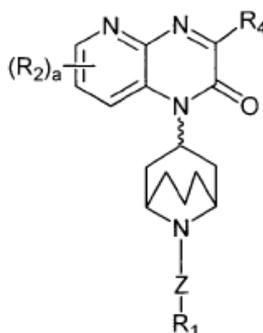


(IIF2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

5

[0123] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG):

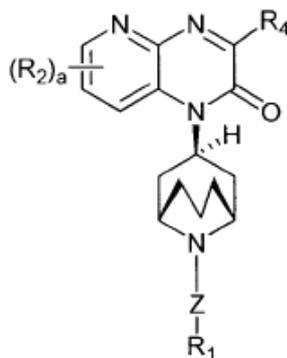


(IIG)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

[0124] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG1):



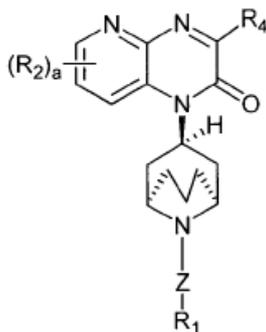
(IIG1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-).

15

[0125] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG2):

20

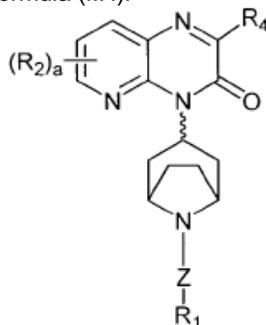


(II G2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II G) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-).

5

[0126] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II H):

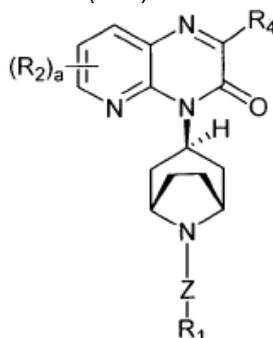


(II H)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

[0127] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II H1):



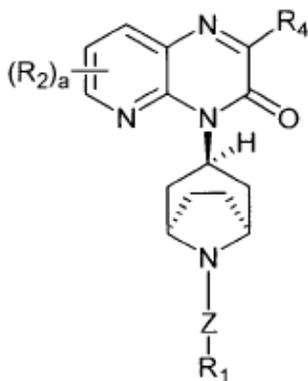
(II H1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II H) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

15

[0128] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II H2):

20

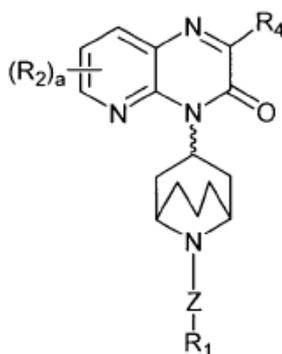


(IIH2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIH) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

5

[0129] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ):

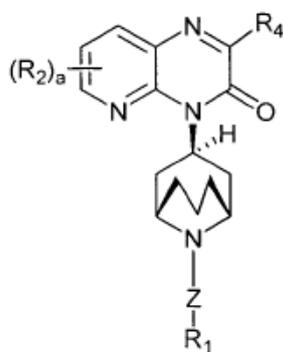


(IIJ)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

[0130] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ1):

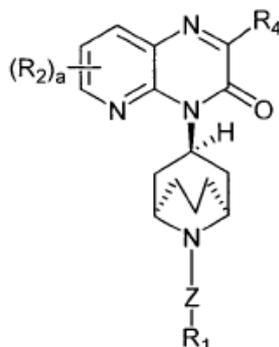


(IIJ1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

15

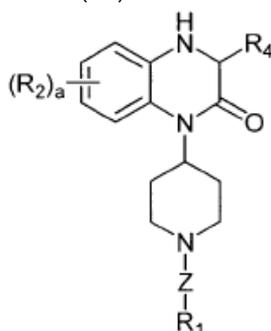
[0131] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ2):



(IIJ2)

5 es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

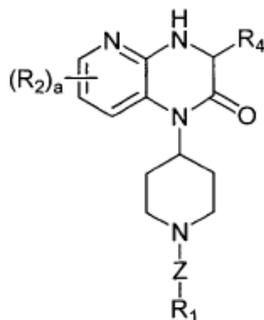
10 [0132] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIK):



(IIK)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

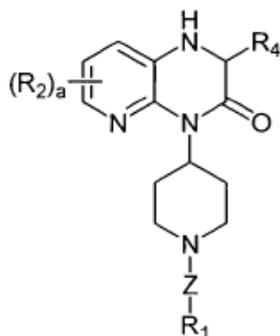
15 [0133] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (III):



(III)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

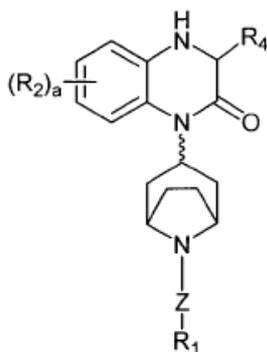
20 [0134] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIM):



(IIM)

donde R_1 , R_2 , R_4 , Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

- 5 **[0135]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN):

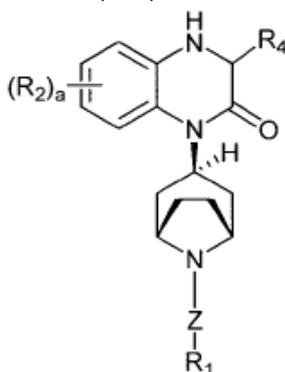


(IIN)

donde R_1 , R_2 , R_4 , Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

- [0136]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN1):

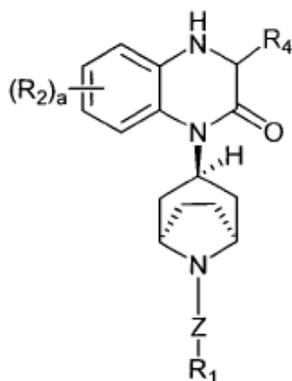


(IIN1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

15

- [0137]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN2):

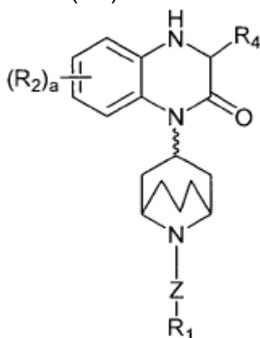


(IIN2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

5

[0138] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO):

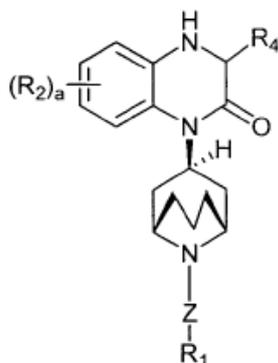


(IIO)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

[0139] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO1):

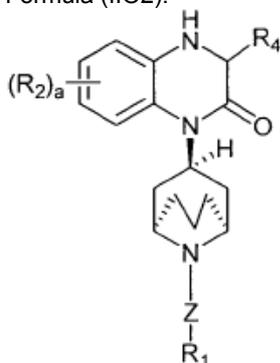


(IIO1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

15

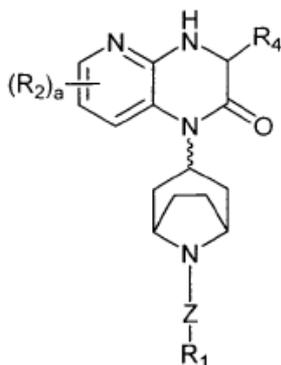
[0140] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO2):



(IIO2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-).

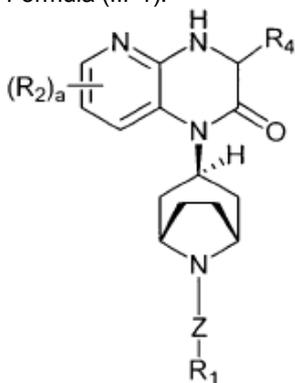
[0141] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP):



(IIP)

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

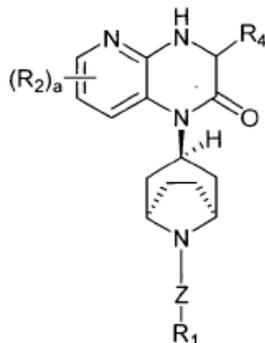
[0142] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP1):



(IIP1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

- 5 **[0143]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP2):

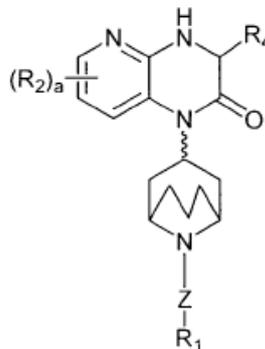


(IIP2)

10

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

- [0144]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ):

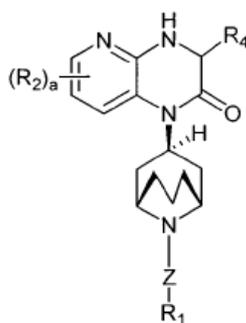


(IIQ)

15

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

- [0145]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ1):

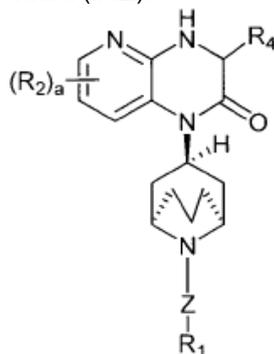


(IIQ1)

20

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

- 5 **[0146]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ2):

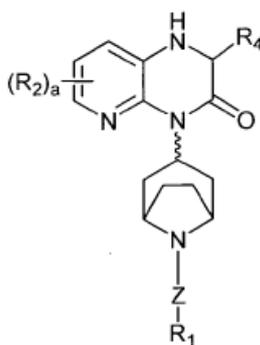


(IIQ2)

10

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

- [0147]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR):

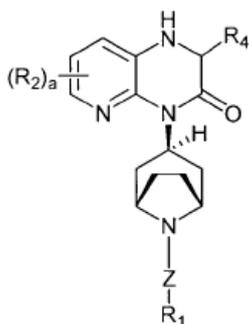


(IIR)

15

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

- [0148]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR1):

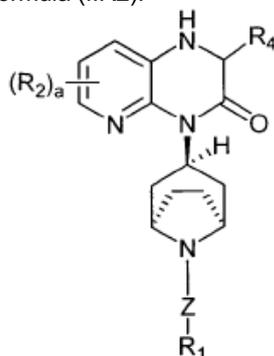


(IIR1)

20

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

- 5 **[0149]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR2):

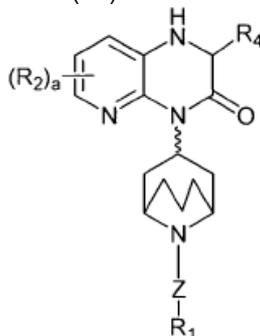


(IIR2)

10

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

- [0150]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS):



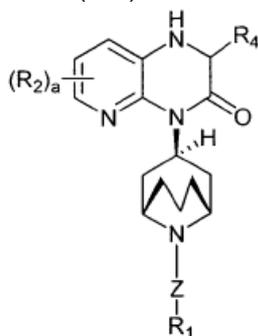
(IIS)

15

donde R₁, R₂, R₄, Z y a son tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

20

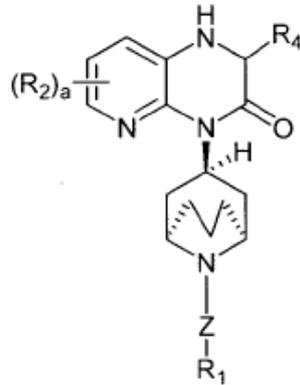
- [0151]** En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS1):



(IIS1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-).

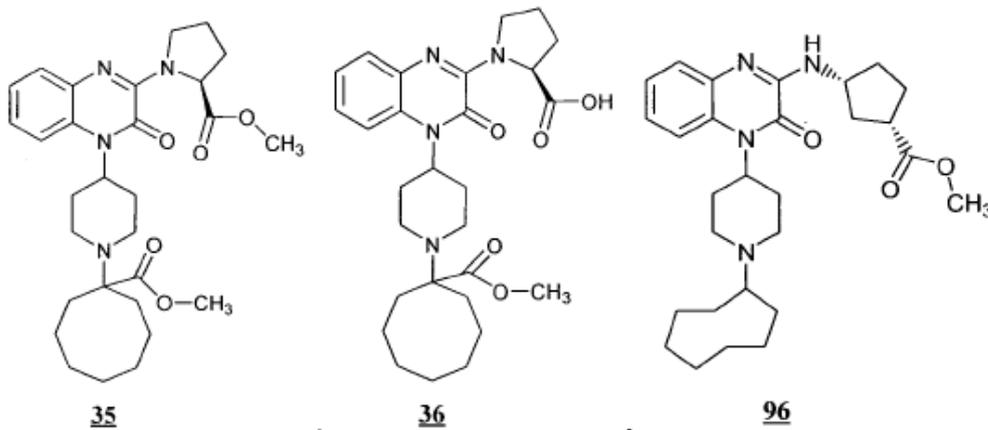
[0152] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS2):



(IIS2)

5 es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS) donde el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH₂-CH₂-CH₂-).

[0153] En otra realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es

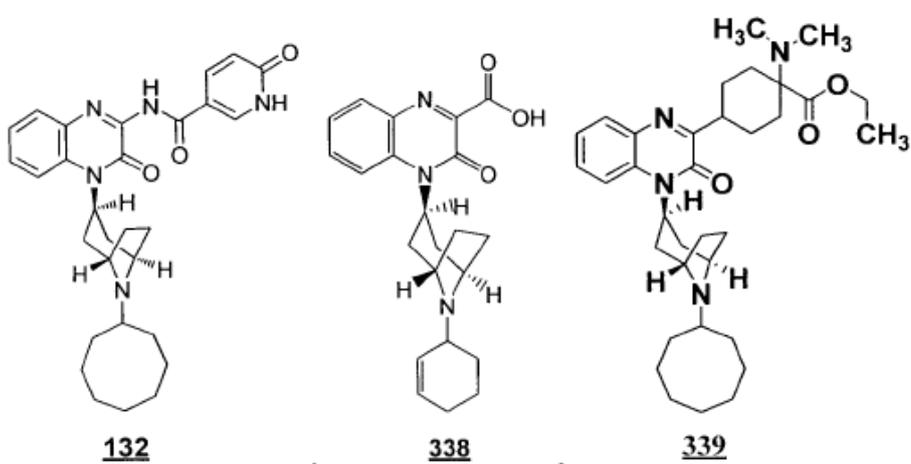


35

36

96

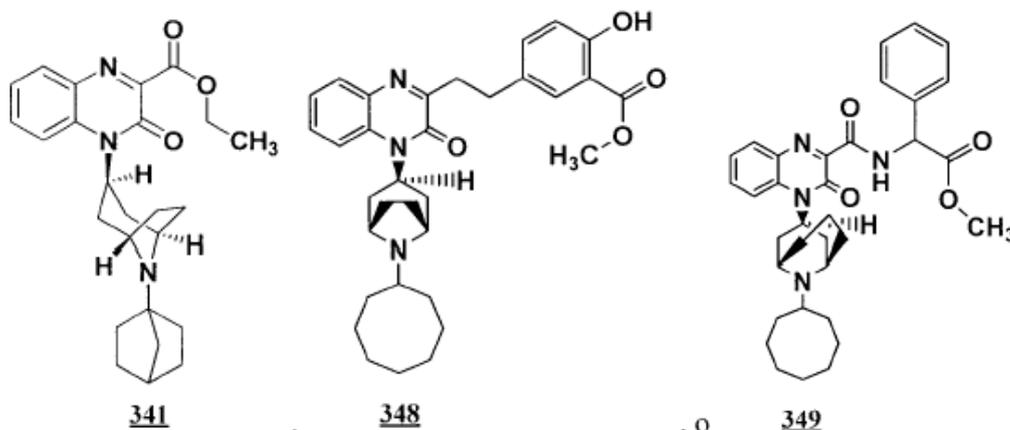
10



132

338

339



4.3 Definiciones

5

[0154] Tal como se usan en relación con los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída en la presente, los términos aquí utilizados tienen el siguiente significado:

10

“-Alquilo(C₁-C₁₀)” significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. -Alquilos(C₁-C₁₀) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo, y -n-decilo. Un alquilo ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C₁-C₈) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, sustituyen a uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de un alquilo de cadena lineal. Un hidrocarburo no cíclico ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C₁-C₁₀) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, sustituyen a uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal. -Alquilos(C₁-C₁₀) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*tert*-butilo, -*iso*-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo, y 3,3-dimetilheptilo.

15

20

25

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

30

“-Alquilo(C₁-C₄)” significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. -Alquilos(C₁-C₄) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo.

-Alquilos(C₁-C₄) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, y -*tert*-butilo.

35

“-Alquilo(C₁-C₃)” significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. -Alquilos(C₁-C₃) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, y -n-propilo. -Alquilos(C₁-C₃) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo.

40

“-Alquilo(C₁-C₂)” significa un hidrocarburo de cadena lineal no cíclico que tiene 1 ó 2 átomos de carbono.

-Alquilos(C₁-C₂) de cadena lineal representativos incluyen -metilo y -etilo.

45

“-Alqueno(C₂-C₁₀)” significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Un alqueno ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C₁-C₈) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, sustituyen a uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- o -CH= de un alqueno de cadena lineal. Alquenos(C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -*iso*-butenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -

3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo, y similares.

5 “-Alquenilo(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 doble enlace carbono-carbono. Alquenilos(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.

10 “-Alquinilo(C₂-C₁₀)” significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Alquinilo ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C₁-C₈) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, sustituyen a uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de un alquinilo de cadena lineal. -Alquinilos(C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butenilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo, y similares.

15 “-Alquinilo(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 triple enlace carbono-carbono. Alquenilos(C₂-C₆) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butenilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, y similares.

20 “-Alcoxi(C₁-C₆)” significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal que tiene uno o más grupos éter y de 1 a 6 átomos de carbono. Los alcoxi(C₁-C₆) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -metoxi, -etoxi, metoximetilo, 2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, 3-etoxibutilo y similares.

25 “-Cicloalquilo(C₃-C₁₄)” significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 14 átomos de carbono. Cicloalquilos(C₃-C₁₄) representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclododecilo, -cicloudodecilo, y -ciclotetradecilo.

30 “-Cicloalquilo(C₃-C₁₂)” significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Cicloalquilos(C₃-C₁₂) representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclododecilo, -cicloudodecilo, y -ciclotetradecilo.

35 “-Cicloalquilo(C₆-C₁₂)” significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Cicloalquilos(C₆-C₁₂) representativos son -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclododecilo, -cicloudodecilo, y -ciclotetradecilo.

40 “-Cicloalquilo(C₄-C₈)” o “anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros” significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 4 a 8 átomos de carbono. -Cicloalquilos(C₄-C₈) representativos son -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.

45 “-Cicloalquilo(C₃-C₈)” significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Cicloalquilos(C₃-C₈) representativos incluyen -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.

“-Cicloalquilo(C₃-C₇)” significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Cicloalquilos(C₃-C₇) representativos incluyen ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -y cicloheptilo.

50 “-Bicicloalquilo(C₆-C₁₄)” significa un hidrocarburo con un sistema de anillo bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo alquilo cíclico saturado. -Bicicloalquilos(C₆-C₁₄) representativos incluyen -indanilo, -norbornilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, -5,6,7,8-tetra-hidronaftalenilo, -perhidronaftalenilo, biciclo[2.2.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, biciclo[4.2.2]-decilo, biciclo[4.3.2]undecilo, biciclo[4.3.1]decilo, y similares.

55 “-Tricicloalquilo(C₈-C₂₀)” significa un hidrocarburo con un sistema de anillo tri-cíclico que tiene de 8 a 20 átomos de carbono y al menos un anillo alquilo cíclico saturado. -Tricicloalquilos(C₈-C₂₀) representativos incluyen -pireneno, -adamantilo, noradamantilo, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -perhidroantraceno, -aceantrenilo, -1,2,3,4-tetrahidropentantrenilo, -5,6,7,8-tetrahidrofenantrenilo, perhidrofenantrenilo, tetradecahidro-1*H*-ciclohepta[*a*]naftalenilo, tetradecahidro-1*H*-cicloocta[*e*]indenilo, tetradecahidro-1*H*-ciclohepta[*e*]azulenilo, hexadecahidrocicloocta[*b*]naftalenilo, hexadecahidrociclohepta[*a*]heptalenilo, triciclo-pentadecanilo, triciclo-octadecanilo, triciclo-nonadecanilo, triciclo-icosanilo, y similares.

60 “-Cicloalquenilo(C₃-C₁₄)” significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 3 a 14 átomos de carbono. Cicloalquenilos(C₃-C₁₄) representativos incluyen -

ciclopropenilo, -ciclobutenilo, -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclododecadienilo, -ciclotetradecenilo, -ciclododecadienilo, y similares.

5 “-Cicloalqueno(C_5-C_{14})” significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 5 a 14 átomos de carbono. Cicloalquenos(C_5-C_{14}) representativos incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclododecadienilo, -ciclotetradecenilo, -ciclododecadienilo, y similares.

10 “-Cicloalqueno(C_6-C_{12})” significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 6 a 12 átomos de carbono. Cicloalquenos(C_6-C_{12}) representativos incluyen -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclododecadienilo, y similares.

15 “-Cicloalqueno(C_5-C_{10})” significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 5 a 10 átomos de carbono. Cicloalquenos(C_5-C_{10}) representativos incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclododecadienilo, y similares.

20 “-Cicloalqueno(C_5-C_8)” significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 5 a 8 átomos de carbono. Cicloalquenos(C_5-C_8) representativos incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, y similares.

25 “-Bicicloalqueno(C_7-C_{14})” significa un hidrocarburo con un sistema de anillo bi-cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y de 7 a 14 átomos de carbono. -Bicicloalquenos(C_7-C_{14}) representativos incluyen -bicyclo[3.2.0]hept-2-enilo, -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenilo, norbornenilo, y similares.

30 “-Tricicloalqueno(C_8-C_{20})” significa un hidrocarburo con un sistema de anillo tri-cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y de 8 a 20 átomos de carbono. -Tricicloalquenos(C_8-C_{20}) representativos incluyen -antraceno, -fenantreno, -fenaleno, -acenaftaleno, as-indaceno, s-indaceno, 2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-cicloocta[e]indenilo, 2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-ciclohepta[a]naftalenilo, 8,9,10,11-tetrahidro-7*H*-ciclohepta[a]naftalenilo, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-tetradecahidro-diciclohepta[a,c]ciclooctenilo, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-dibenzo[a,d]ciclononenilo, y similares.

35 “-Heterociclo(de 3 a 7 miembros)” significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 7 miembros el cual es o bien saturado, o bien insaturado no aromático, o bien aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(de 3 a 7 miembros) puede estar fijado a través de un átomo de nitrógeno o carbono. -heterociclos(de 3 a 7 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morpholinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

40 “-Heterociclo(de 5 ó 6 miembros)” significa un anillo monocíclico heterocíclico de 5 ó 6 miembros el cual es o bien saturado, o bien insaturado no aromático, o bien aromático. Un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) puede estar fijado a través de un átomo de nitrógeno o carbono. -Heterociclos(de 5 ó 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morpholinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrazolilo, y similares.

5 “-Heterociclo(de 3 a 5 miembros)” significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 5 miembros el cual es o bien saturado, o bien insaturado no aromático, o bien aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos y un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(de 3 a 5 miembros) puede estar fijado mediante un átomo de nitrógeno o carbono. -heterociclos (de 3 a 5 miembros) representativos incluyen furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, 2,3-dihidrofuranilo, hidantoinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolidinilo y similares.

10 “-Bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros)” significa un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, el cual es o bien saturado, o bien insaturado no aromático, o bien aromático. Un -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) puede estar fijado mediante un átomo de nitrógeno o carbono. -Bicicloheterociclos(de 7 a 10 miembros) representativos incluyen -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -cumarinilo, -indolilo, -indolizínilo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4H-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - β -carbolinilo, -indolinilo, -isoindolinilo, -1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, -1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, pirrolopirrolilo y similares.

20 “-Cicloalcoxi(C₃-C₁₂)” significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un átomo de oxígeno. Cicloalcoxi(C₃-C₁₂) representativos son -oxiranilo, -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo, -tetrahydro-2H-piranilo, -1,4-dioxanilo, -oxepanilo, -1,4-dioxepanilo, -oxocanilo, -1,5-dioxocanilo, -1,3,5-trioxocanilo, -oxonanilo, -1,5-dioxonanilo, -1,4,7-trioxonanilo, -oxaciclododecanilo, -1,7-dioxaciclododecanilo, y -1,5,9-trioxaciclododecanilo.

25 “-Cicloalcoxi(C₃-C₇)” significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono está sustituido por un átomo de oxígeno. Cicloalcoxi(C₃-C₇) representativos son -oxiranilo, -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo, -tetrahydro-2H-piranilo, -1,4-dioxanilo, -oxepanilo, y -1,4-dioxepanilo.

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

35 “-Heteroarilo(de 5 a 10 miembros)” significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, que incluye sistemas de anillos tanto mono- como bicíclicos, donde al menos un átomo de carbono de uno o ambos anillos está sustituido con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o al menos dos átomos de carbono de uno o ambos anillos son sustituidos con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, uno de los anillos del -heteroarilo(de 5 a 10 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. En otra realización, ambos anillos del -heteroarilo(de 5 a 10 miembros) contienen al menos un átomo de carbono. -Heteroarilos(de 5 a 10 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tienilo, cinnolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

45 “-Heteroarilo(de 5 ó 6 miembros)” significa un anillo monocíclico heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros donde al menos un átomo de carbono está sustituido con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, uno de los anillos del -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. -Heteroarilos(de 5 ó 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, y tiofenilo.

50 “-CH₂(halo)” significa un grupo metilo donde uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido sustituido con un halógeno. Grupos -CH₂(halo) representativos incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, y -CH₂I.

55 “-CH(halo)₂” significa un grupo metilo donde dos de los hidrógenos del grupo metilo han sido sustituidos con un halógeno. Grupos -CH(halo)₂ representativos incluyen -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI, y -CHI₂.

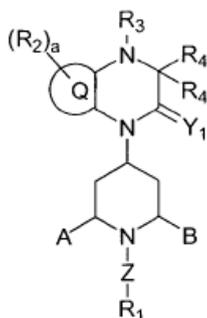
“-C(halo)₃” significa un grupo metilo donde cada uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido sustituido con un halógeno. Grupos -C(halo)₃ representativos incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, y -CI₃.

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

“Oxo”, “=O”, y similares según se usan en la presente significan un átomo de oxígeno enlazado de manera doble a carbono u otro elemento.

“Tiooxo”, “tioxo”, “=S”, y similares según se usan en la presente significan un átomo de azufre enlazado de manera doble a carbono u otro elemento

5 **[0155]** Tal como se usa en la presente en relación con la Fórmula (II), cuando la línea de trazos en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q está ausente, se entiende entonces que la Fórmula (II) tiene el siguiente aspecto

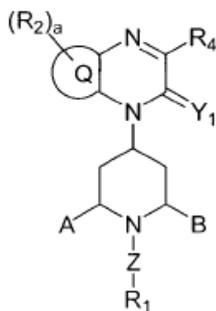


(II)

es decir, el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q no contiene ningún doble enlace entre el carbono del anillo al cual los grupos R₄ están fijados y el nitrógeno del anillo, adyacente.

10

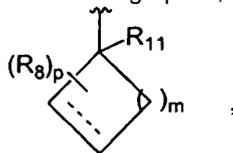
[0156] Tal como se usa en la presente en relación con la Fórmula (II), cuando la línea de trazos en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q indica la presencia de un enlace, se entiende entonces que la Fórmula (II) tiene el siguiente aspecto



(II)

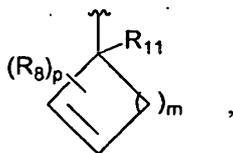
15 es decir, el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q contiene un doble enlace entre el carbono del anillo al cual está fijado el grupo R₄ y el nitrógeno del anillo, adyacente.

[0157] Tal como se usa en la presente en relación con el grupo R₁



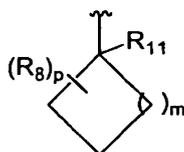
(i)

20 cuando la línea de trazos en el anillo indica la presencia de un enlace, se entiende entonces que ese grupo tiene el siguiente aspecto



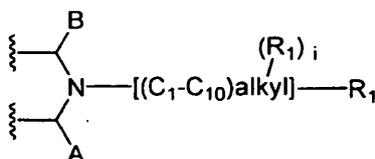
(i)

y cuando la línea de trazos en el anillo indica la ausencia de un enlace, se entiende entonces que ese grupo tiene el siguiente aspecto



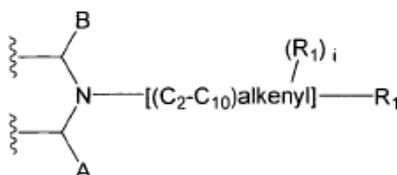
(i)

- 5 **[0158]** “[Alquilo(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁]_h” tal como se usa en la presente en relación con Z significa que, cuando h es 0, Z es un enlace. Cuando h es 1, Z-R₁, fijado al anillo de piperidina que es portador de los sustituyentes A y B, es



- 10 donde; cuando i es 0, el alquilo(C₁-C₁₀) no está sustituido por un grupo R₁ en ninguna posición diferente a la del átomo de carbono más alejado del anillo de piperidina que es portador de los sustituyentes A y B; y, cuando i es 1, (es decir, el alquilo(C₁-C₁₀) está opcionalmente sustituido por R₁) el alquilo(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁ está sustituido por un grupo R₁ en el átomo de carbono más alejado del anillo de piperidina que es portador de los sustituyentes A y B y está sustituido por otro grupo R₁ seleccionado independientemente en cualquier átomo de carbono del alquilo(C₁-C₁₀)
15 incluyendo en el átomo de carbono más alejado del anillo de piperidina que es portador de los sustituyentes A y B.

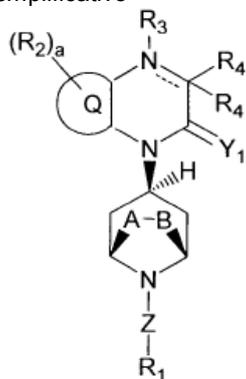
[0159] “[Alquenilo(C₂-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁]_i” tal como se usa en la presente en relación con Z significa que el anillo de piperidina que es portador de los sustituyentes A y B, es



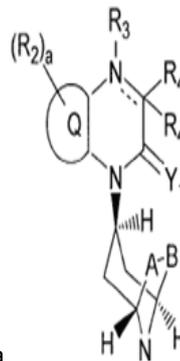
- 20 donde; cuando i es 0, el alquenilo(C₂-C₁₀) no está sustituido por un grupo R₁ en ninguna posición diferente a la del átomo de carbono más alejado del anillo de piperidina que es portador de los sustituyentes A y B; y, cuando i es 1, (es decir, el alquenilo(C₂-C₁₀) está opcionalmente sustituido por R₁) el alquenilo(C₂-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁ está sustituido por un grupo R₁ en el átomo de carbono más alejado del anillo de piperidina que es portador de los sustituyentes A y B y está sustituido por otro grupo R₁ seleccionado independientemente, en cualquier átomo de carbono del alquenilo(C₂-C₁₀)
25 incluyendo en el átomo de carbono más alejado del anillo de piperidina que es portador de los sustituyentes A y B.

[0160] “Puente(C₂-C₆)” tal como se usa en la presente significa una cadena de hidrocarburo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono que une dos átomos del anillo de piperidina de Fórmula (II) para formar un sistema de anillo bicíclico fusionado. Por ejemplo, compuestos de la invención pueden comprender un puente (C₂-C₆) que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆)). Ejemplos de compuestos de la invención incluyen aquellos con un puente(C₂) no sustituido, -CH₂.CH₂-, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂)); un puente(C₃) no sustituido, -CH₂.CH₂.CH₂-, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₃)); un puente(C₄) no sustituido, -CH₂.CH₂.CH₂.CH₂-, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₄)); un puente(C₅) no sustituido, -CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂-, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₅)); o un puente(C₆) no sustituido, -CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂-, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₆)). Ejemplos de compuestos donde A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆) incluyen compuestos que comprenden los siguientes sistemas de anillos: 8-aza-biciclo[3.2.1]octano; 9-aza-biciclo-[3.3.1]nonano; 10-aza-biciclo[4.3.1]decano; 11-aza-biciclo-[5.3.1]undecano; y 12-aza-biciclo[6.3.1]dodecano. Ejemplos de un puente(C₂-C₆) que opcionalmente contiene -HC=CH- dentro del puente(C₂-C₆) incluyen -HC=CH-, -CH₂-HC=CH-, -HC=CH-CH₂-, -CH₂-HC=CH-CH₂-, y similares. Ejemplos de un puente(C₂-C₆) que opcionalmente contiene -O- dentro del puente(C₂-C₆) incluyen -CH₂-O-CH₂- (que contiene 2 átomos de carbono), -CH₂-O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-CH₂- (cada uno contiene 3 átomos de carbono), -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH- y -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂- (cada uno contiene 4 átomos de carbono), y similares.
45

[0161] En compuestos de la invención que comprenden un puente que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (por ejemplo, A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆)), para, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II), el puente *endo* ejemplificativo

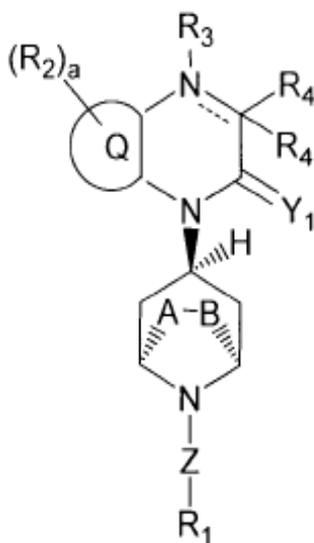


es equivalente a

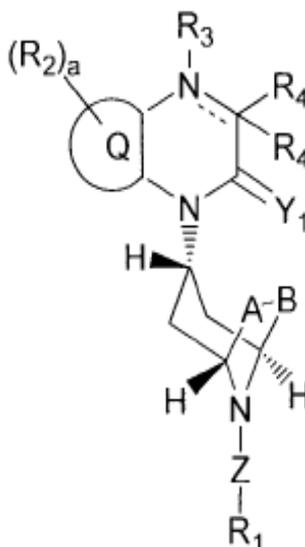


5

[0162] En compuestos de la invención que comprenden un puente que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (por ejemplo, A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆)), para, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II), el puente *exo* ejemplificativo

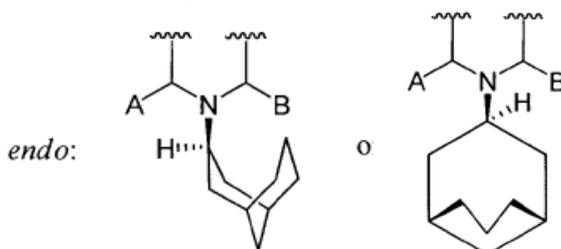


es equivalente a



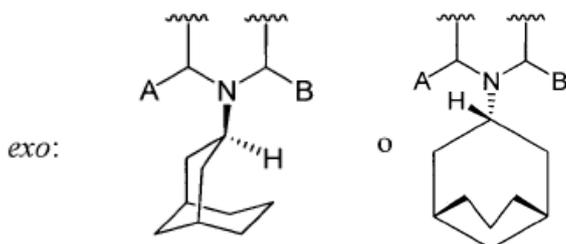
10

[0163] En compuestos de la invención donde el grupo -Z-R₁ comprende un grupo bicíclico, este grupo bicíclico puede tener dos orientaciones. Por ejemplo, para un grupo -Z-R₁ que es un -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), por ejemplo, biciclo[3.3.1]nonano, unido directamente al nitrógeno del anillo de piperidina, son posibles las siguientes orientaciones:



15

o



[0164] Cuando un primer grupo está “sustituido con uno o más” segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo está sustituido con un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o más grande, cada segundo grupo puede ser el mismo o diferente.

5

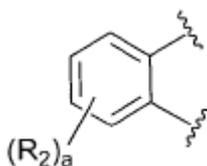
[0165] En una realización, un primer grupo está sustituido con hasta tres segundos grupos.

[0166] En otra realización, un primer grupo está sustituido con uno o dos segundos grupos.

10

[0167] En otra realización, un primer grupo está sustituido con solamente un segundo grupo.

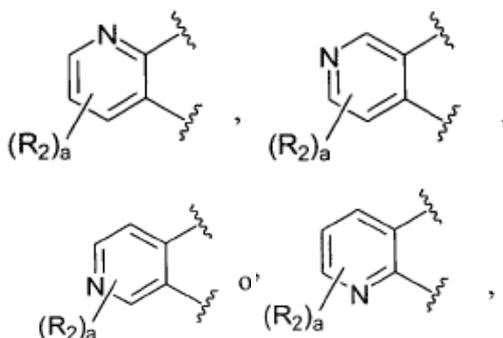
[0168] La expresión “benzo”, “grupo benzo” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



15

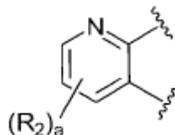
donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de (II).

[0169] La expresión “piridino”, “grupo piridino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



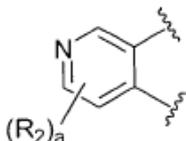
20

donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo piridino Q opcionalmente sustituido es

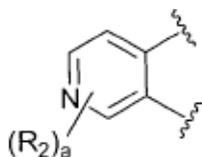


25

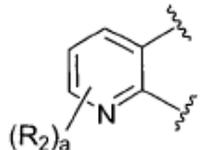
[0170] En otra realización, el grupo piridino Q opcionalmente sustituido es



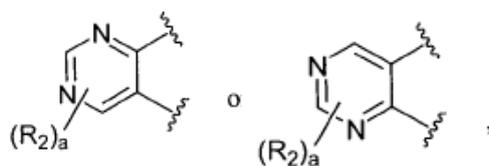
[0171] En otra realización, el grupo piridino Q opcionalmente sustituido es



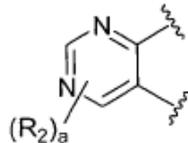
[0172] En otra realización, el grupo piridino Q opcionalmente sustituido es



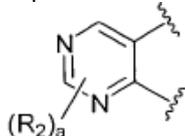
5 [0173] La expresión “pirimidino”, “grupo pirimidino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



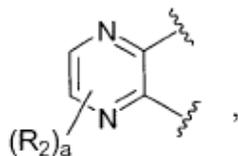
donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo pirimidino Q opcionalmente sustituido es



10 [0174] En otra realización, el grupo pirimidino Q opcionalmente sustituido es

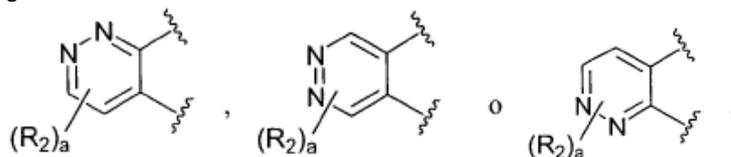


[0175] La expresión “pirazino”, “grupo pirazino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa

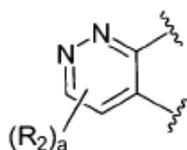


15 donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

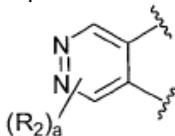
[0176] La expresión “piridazino”, “grupo piridazino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



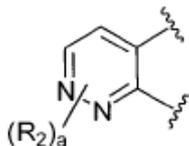
20 donde R_2 y a se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo piridazino Q opcionalmente sustituido es



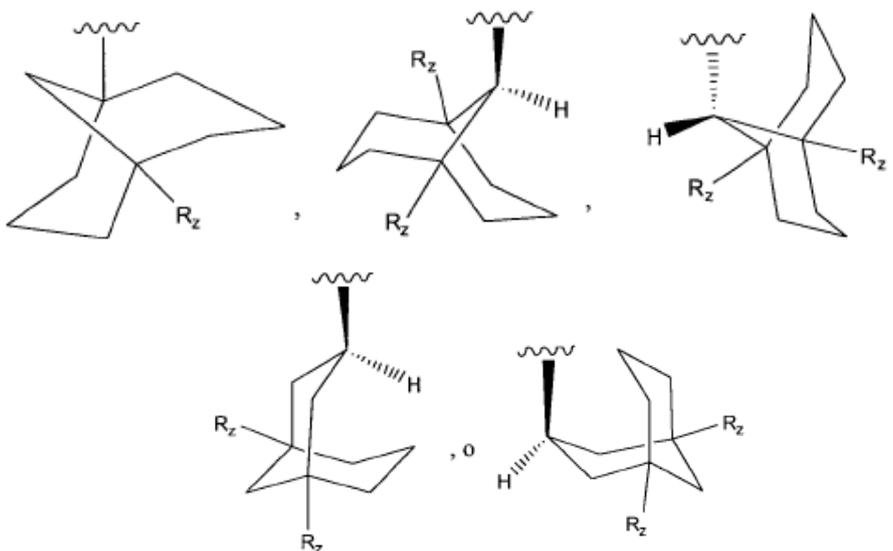
[0177] En otra realización, el grupo piridazino Q opcionalmente sustituido es



[0178] En otra realización, el grupo piridazino Q opcionalmente sustituido es



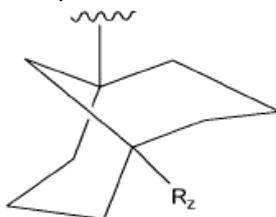
5 [0179] En una realización, la expresión “biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido”, cuando se utiliza en relación con el grupo R₁ opcionalmente-sustituido, significa



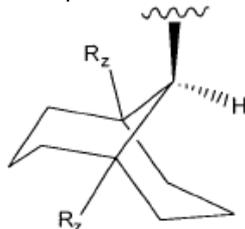
donde R₂ se ha definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

10

[0180] En una realización el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es

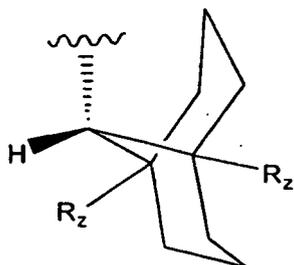


[0181] En otra realización el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es

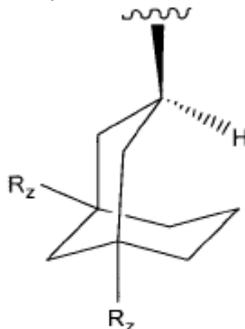


15

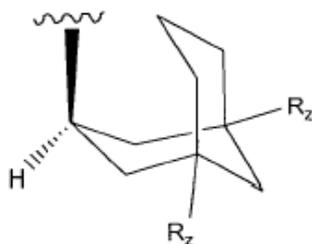
[0182] En otra realización el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es



[0183] En otra realización el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es

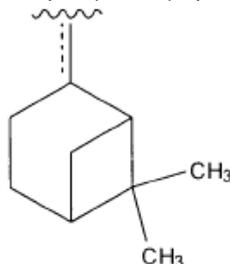


[0184] En otra realización el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es



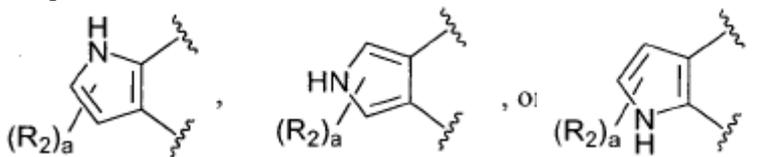
5

[0185] En una realización la expresión “-bicicloalquilo(C₆-C₁₄) opcionalmente sustituido” significa

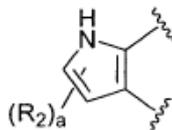


donde la línea de trazos indica la presencia o ausencia de un enlace.

10 [0186] La expresión “pirrolino”, “grupo pirrolino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa

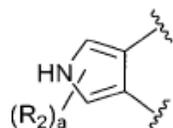


donde R₂ y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo pirrolino Q opcionalmente sustituido es

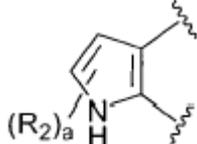


15

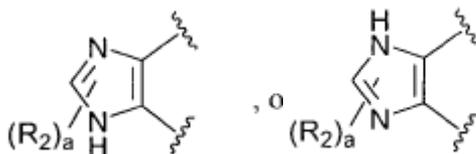
[0187] En otra realización, el grupo Q pirrolino opcionalmente sustituido es



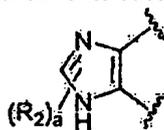
[0188] En otra realización, el grupo pirrolino Q opcionalmente sustituido es



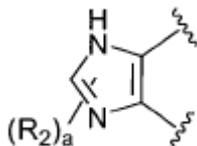
5 [0189] La expresión "imidazolino", "grupo imidazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



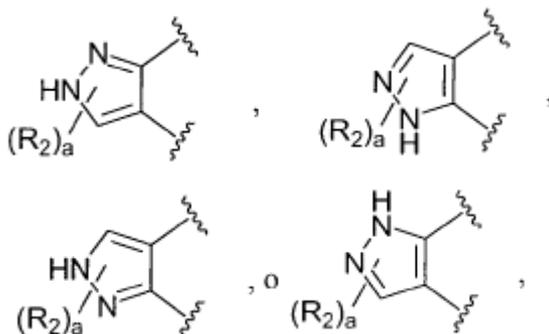
donde R₂ y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo imidazolino Q opcionalmente sustituido es



10 [0190] En otra realización, el grupo imidazolino Q opcionalmente sustituido es

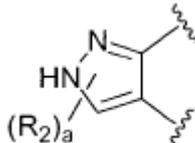


[0191] La expresión "pirazolino", "grupo pirazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente-sustituido, significa

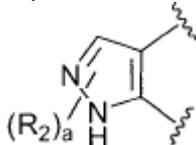


15

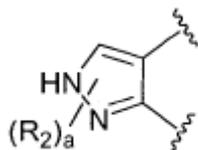
donde R₂ y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo pirazolino Q opcionalmente sustituido es



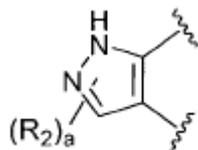
20 [0192] En otra realización, el grupo pirazolino Q opcionalmente sustituido es



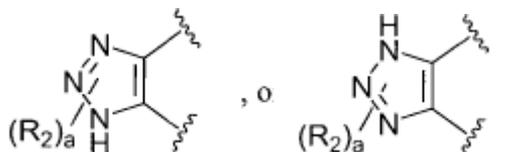
[0193] En otra realización, el grupo pirazolino Q opcionalmente sustituido es



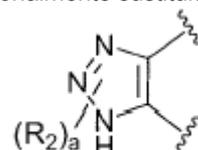
[0194] En otra realización, el grupo pirazolino Q opcionalmente sustituido es



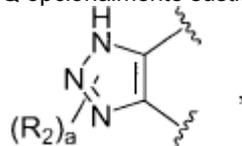
5 [0195] La expresión “triazolino”, “grupo triazolino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



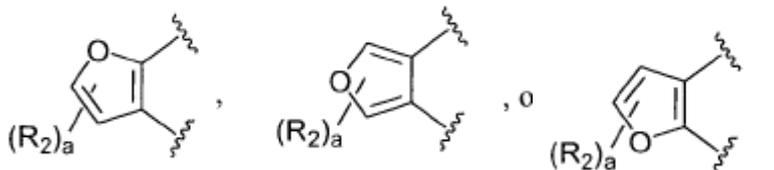
donde R₂ y a se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo triazolino Q opcionalmente sustituido es



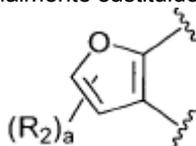
10 [0196] En otra realización, el grupo triazolino Q opcionalmente sustituido es



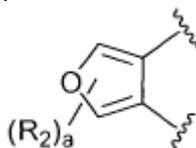
[0197] La expresión “furano”, “grupo furano” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



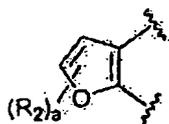
15 donde R₂ y a se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo furano Q opcionalmente sustituido es



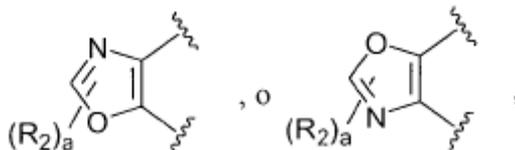
[0198] En otra realización, el grupo furano Q opcionalmente sustituido es



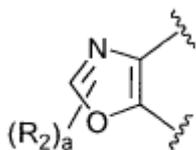
20 [0199] En otra realización, el grupo furano Q opcionalmente sustituido es



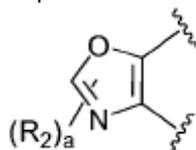
[0200] La expresión “oxazolino”, “grupo oxazolino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



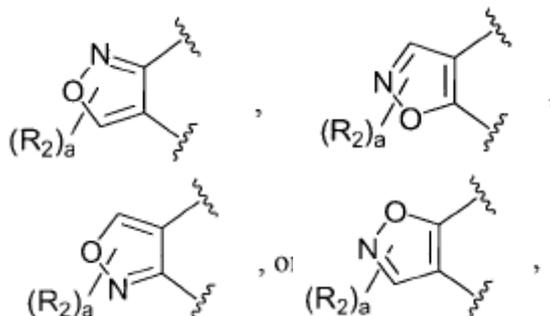
5 donde R_2 y a se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo oxazolino Q opcionalmente sustituido es



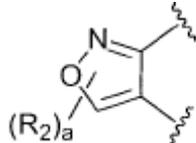
[0201] En otra realización, el grupo oxazolino Q opcionalmente sustituido es



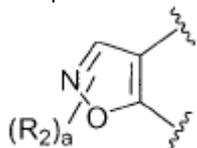
10 **[0202]** La expresión “isoxazolino”, “grupo isoxazolino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



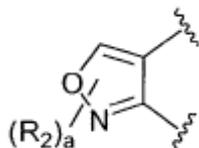
15 donde R_3 y a se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo isoxazolino Q opcionalmente sustituido es



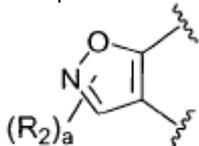
[0203] En otra realización, el grupo isoxazolino Q opcionalmente sustituido es



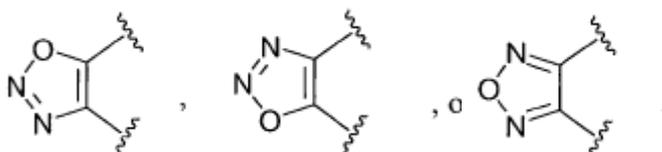
[0204] En otra realización, el grupo isoxazolino Q opcionalmente sustituido es



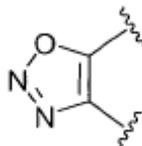
[0205] En otra realización, el grupo isoxazolino Q opcionalmente sustituido es



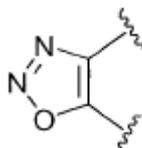
5 [0206] La expresión "oxadiazolino", "grupo oxadiazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente-sustituido, significa



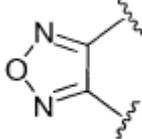
donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo oxadiazolino Q opcionalmente sustituido es



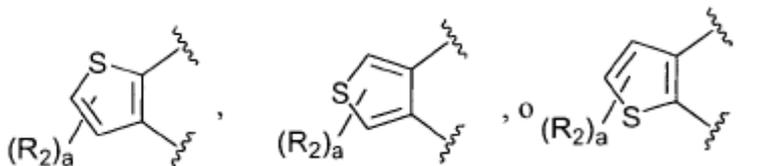
10 [0207] En otra realización, el grupo oxadiazolino Q opcionalmente sustituido es



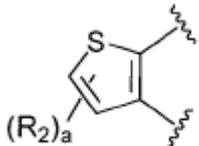
[0208] En otra realización, el grupo oxadiazolino Q opcionalmente sustituido es



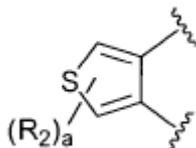
15 [0209] La expresión "tiofeno", "grupo tiofeno" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente-sustituido, significa



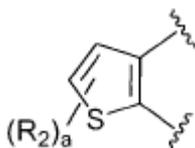
donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo tiofeno Q opcionalmente sustituido es



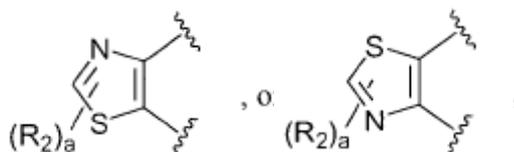
20 [0210] En otra realización, el grupo tiofeno Q opcionalmente sustituido es



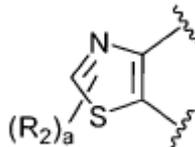
[0211] En otra realización, el grupo tiofeno Q opcionalmente sustituido es



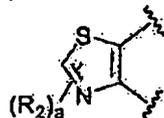
5 [0212] La expresión "tiazolino", "grupo tiazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente-sustituido, significa



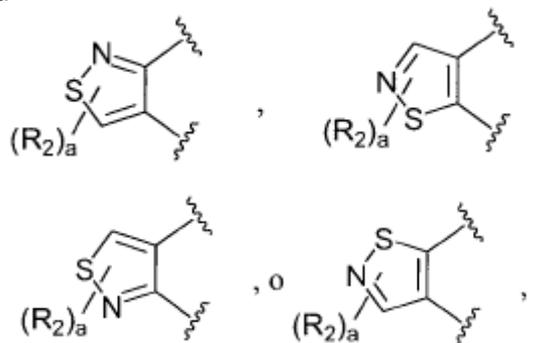
donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo tiazolino Q opcionalmente sustituido es



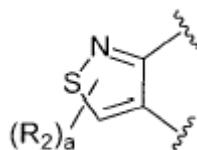
10 [0213] En otra realización, el grupo tiazolino Q opcionalmente sustituido es



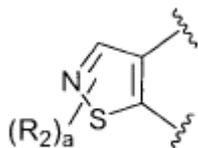
[0214] La expresión "isotiazolino", "grupo isotiazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



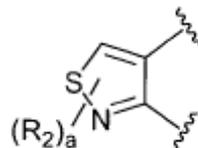
15 donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo isotiazolino Q opcionalmente sustituido es



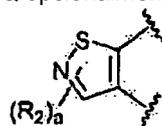
[0215] En otra realización, el grupo isotiazolino Q opcionalmente sustituido es



[0216] En otra realización, el grupo isotiazolino Q opcionalmente sustituido es

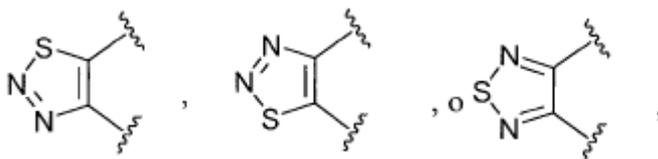


[0217] En otra realización, el grupo isotiazolino Q opcionalmente sustituido es



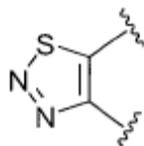
5

[0218] La expresión “tiadiazolino”, “grupo tiadiazolino” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa

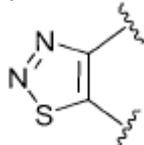


10

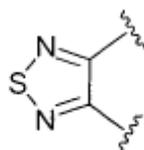
donde R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II). En una realización, el grupo tiadiazolino Q opcionalmente sustituido es



[0219] En otra realización, el grupo tiadiazolino Q opcionalmente sustituido es

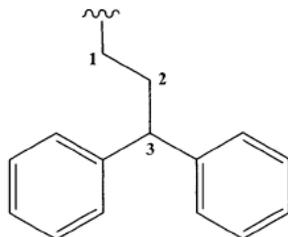


[0220] En otra realización, el grupo tiadiazolino Q opcionalmente sustituido es



15

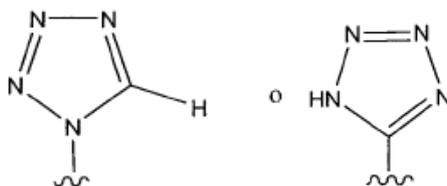
[0221] La expresión “3,3-difenilpropil-” y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo -Z- R_1 , significa



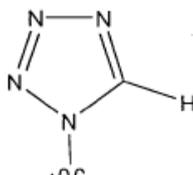
donde el carbono 3 del propilo está indicado por el número 3 en la anterior estructura.

20

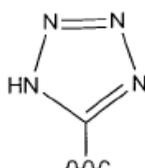
[0222] La expresión “grupo tetrazolilo” significa



[0223] En una realización, el grupo tetrazolilo es



[0224] En otra realización, el grupo tetrazolilo es



5

[0225] El término "animal" incluye, aunque sin carácter limitativo, 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.

10

[0226] La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente memoria, incluye cualquier sal, solvato, profármaco, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, de un Compuesto de piperidina, 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, 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, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención.

15

20

[0227] 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, 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, 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, gentsinato, 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, 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 trialquilaminas no sustituidas o hidroxi-sustituidas; dicitohexilamina; 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-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-[(C₁-C₃)alquil]-N-(hidroxi-(C₁-C₃)alquil)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los expertos en la materia reconocerán que, por ejemplo, se pueden preparar sales de adición de ácido de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, mediante la reacción de los compuestos con el ácido apropiado a través de una variedad de métodos conocidos.

25

30

35

40

45

[0228] La invención dada a conocer en la presente memoria también tiene el objetivo de abarcar todos los solvatos de los Compuestos de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, con una molécula de disolvente, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato cuando la relación molécula de disolvente:molécula de Compuesto de piperidina, 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, 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, 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, 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.

[0229] En la presente se describen adicionalmente todos los profármacos de los compuestos de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, de Fórmula (II), que se pueda convertir fácilmente *in vivo*, por ejemplo, al ser metabolizado, en el compuesto requerido de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de 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. Krogsgaard-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).

[0230] Adicionalmente, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos de un Compuesto de piperidina, 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, 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, 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 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) 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 ¹⁴C se pueden preparar utilizando materiales de partida que tienen un carbono ¹⁴C.

[0231] Un Compuesto de piperidina, 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, 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.

[0232] 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").

[0233] La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

[0234] 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.

[0235] El término "racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros que es ópticamente inactiva.

[0236] El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

[0237] Se pueden obtener isómeros ópticos de un Compuesto de piperidina, 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.

[0238] La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un Compuesto de piperidina, 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.

[0239] 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.

[0240] 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.

[0241] 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).

[0242] El término "MeOH" significa metanol, es decir alcohol metílico.

[0243] El término "EtOH" significa etanol, es decir alcohol etílico.

[0244] El término "Et₂O" significa éter dietílico, es decir, etoxietano.

[0245] El término "THF" significa tetrahidrofurano.

[0246] El término "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida.

[0247] El término "DCM" significa cloruro de metileno, es decir, diclorometano o CH₂Cl₂.

[0248] El término "DCE" significa dicloroetano.

[0249] El término "EtOAc" significa acetato de etilo.

[0250] El término "MeCN" significa acetonitrilo.

[0251] El término "DMSO" significa dimetilsulfóxido, es decir, metilsulfonilmetano.

[0252] El término "AcOH" significa ácido acético.

[0253] El término "NH₄Cl" significa cloruro de amonio.

[0254] El término "NH₄OH" significa hidróxido de amonio.

[0255] El término "TEA" significa trietilamina.

[0256] El término "TMA" significa trimetilamina.

[0257] El término "DIEA" significa *N,N*-di-*iso*-propiletilamina o *N*-etil-*N*-*iso*-propilpropan-2-amina.

5 [0258] El término "NaH" significa hidruro sódico.

[0259] El término "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina.

[0260] El término "HOBT" significa 1-hidroxibenzotriazol.

10

[0261] El término "WSCl" significa una carbodiimida soluble en agua, por ejemplo, *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida.

[0262] El término "DIC" significa 1,3-diisopropil carbodiimida, es decir, *N,N'*-metanodiilidendipropan-2-amina.

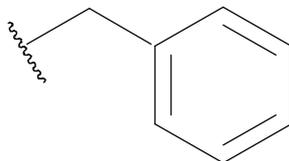
15

[0263] El término "TMSCl" significa trimetilsililcloruro o $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$.

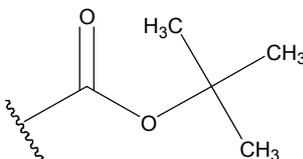
[0264] El término "TFFA" significa anhídrido trifluoroacético o anhídrido 2,2,2-trifluoroacético.

20

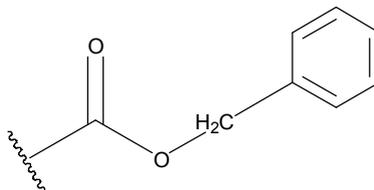
[0265] El término "Bn" significa bencilo o



[0266] El término "BOC" significa *tert*-butiloxycarbonilo o



[0267] El término "CBZ" significa benciloxycarbonilo o



25

[0268] El término "IBD" significa enfermedad inflamatoria intestinal.

[0269] El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable.

30

[0270] El término "ALS" significa esclerosis lateral amiotrófica.

[0271] 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.

35

[0272] Las expresiones "prevención de", "prevenir" y similares incluyen la evitación del comienzo de una Condición, o un síntoma de la misma.

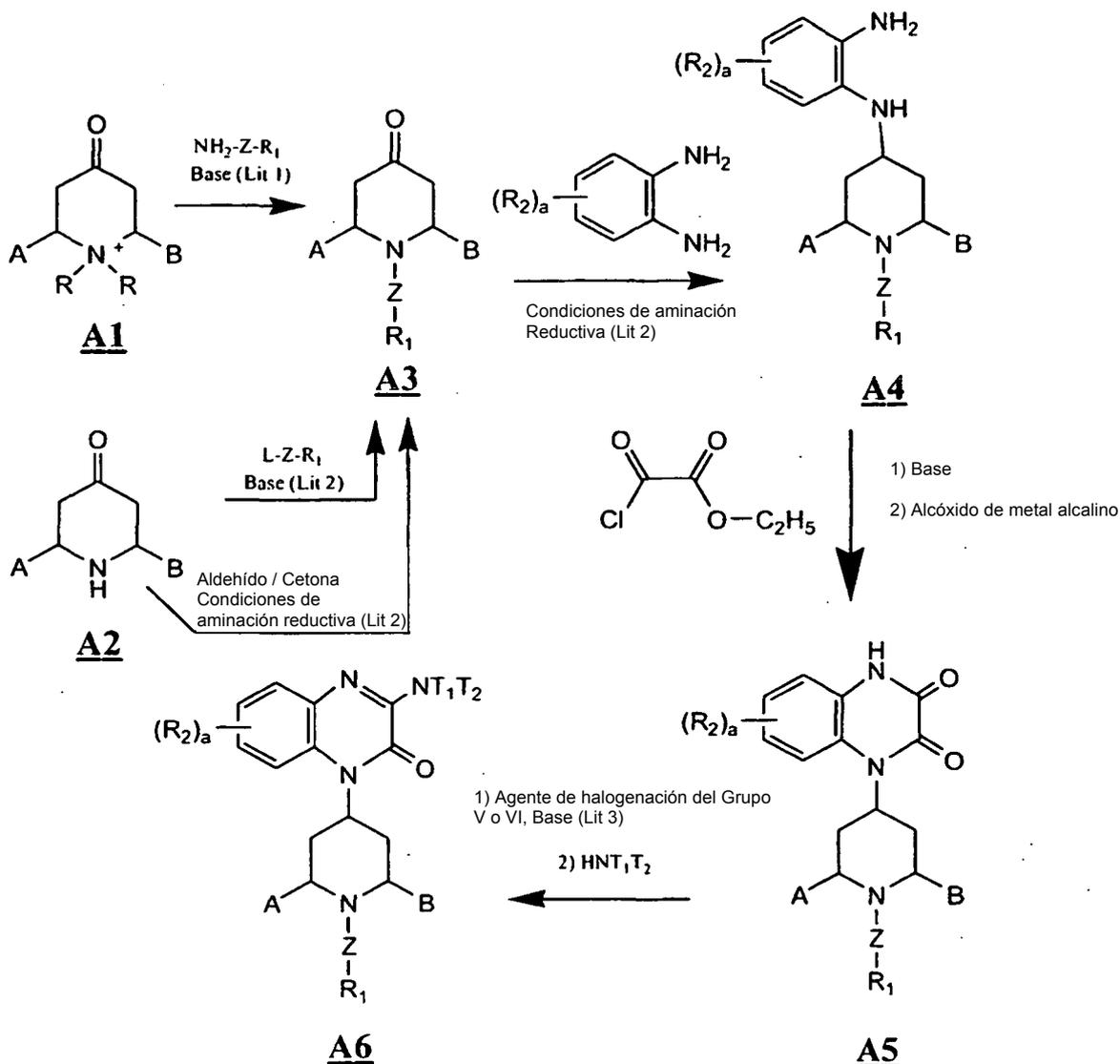
[0273] Un "trastorno" incluye, aunque sin limitarse a las mismas, las condiciones que se han definido anteriormente.

40

4.4 Métodos para elaborar los compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida

[0274] Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se pueden elaborar utilizando síntesis orgánica convencional, en vista de la presente descripción, e incluyendo los siguientes métodos ilustrativos mostrados en los posteriores esquemas donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , T_1 , T_2 , T_3 , Q , Y_1 , Y , Z , A , B , a , y la línea de trazos se han definido anteriormente, L es un grupo saliente halógeno tal como Br o I , L' es F o Cl , R es -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) o $-\text{CF}_3$, R' es -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), y u es el entero 1 ó 2.

45

Esquema A

5 En el esquema A y 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., "Lit 2" se refiere a los procedimientos descritos en la Patente US n.º 6.635.653 de Goehring *et al.*, y "Lit 3" se refiere a los procedimientos descritos en la publicación de J. Dudash *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(21):4793-4796 (2005).

10

[0275] Los compuestos de Fórmula **A1** y **A2** están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

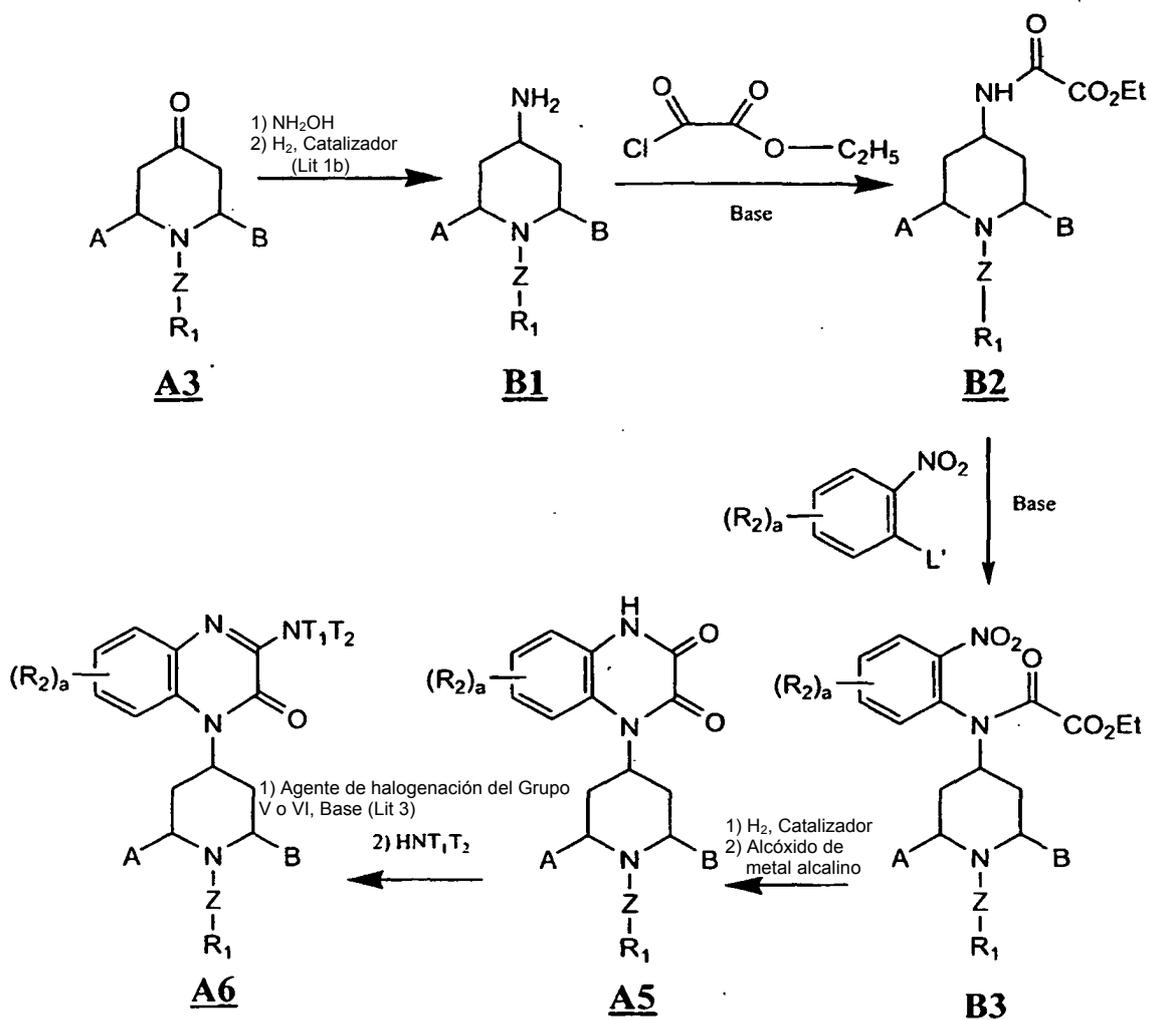
15

[0276] Una sal de piperidinio de estructura **A1** se puede hacer reaccionar con una amina primaria en un disolvente adecuado tal como etanol bajo condiciones de reflujo en presencia de una base tal como carbonato de potasio según se describe en la referencia "Lit 1" para proporcionar el compuesto 1-(sustituida)piperidina-4-ona **A3**. Tal como se describe en la referencia "Lit 2", el compuesto **A3** también se puede preparar por alquilación de una piperidina-4-ona de estructura **A2** con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo en un disolvente adecuado tal como dimetil formamida, acetonitrilo o dimetil sulfóxido en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o una base orgánica tal como diisopropiletilamina. Tal como se describe en la referencia "Lit 2", el compuesto **A3** también se puede preparar por aminación reductiva del compuesto **A2** con un aldehído o cetona utilizando o bien triacetoxiborohidruro de sodio o bien cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano o metanol, respectivamente. El compuesto **A3** se puede someter entonces a aminación reductiva con 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida

20

utilizando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano o metanol, respectivamente, para proporcionar el compuesto **A4**, tal como se describe en la referencia "Lit 2". El compuesto **A4** se puede disolver en un disolvente adecuado tal como tolueno y reaccionar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina, seguido por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol para proporcionar el compuesto **A5**. El compuesto **A5** se puede disolver en un disolvente adecuado tal como tolueno y, tal como se describe en la referencia "Lit 3", reaccionar con un agente de halogenación del grupo V o VI, tal como cloruro de tionilo, oxiclorigenato de fósforo o pentacloruro de fósforo, y una base tal como diisopropiletilamina en la cual se forma un intermedio, que se cree que comprende una 3-cloroquinoxalin-2-ona, y a continuación se hace reaccionar con la amina deseada, por ejemplo, HNT₁T₂, para proporcionar el compuesto **A6**, como se muestra en el Esquema A.

Esquema B



15

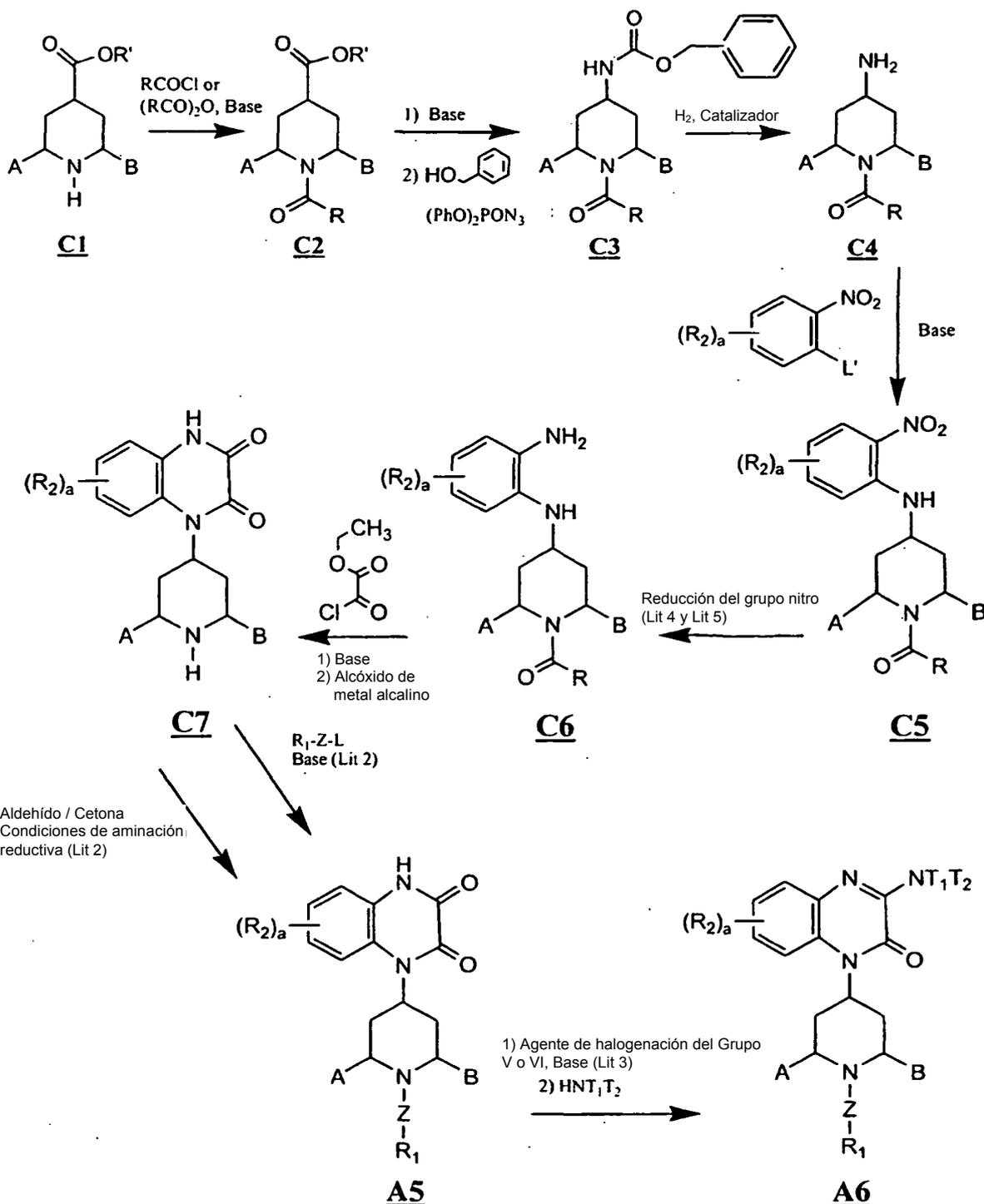
En el Esquema B y los otros esquemas, "Lit 1b" se refiere a los procedimientos descritos en la Publicación Internacional PCT n.º WO 2005/075459 A1 de Euro-Celtique S.A.

[0277] Tal como se describe en la referencia "Lit 1b", el compuesto **A3** se puede hacer reaccionar con hidroxilamina acuosa 50% en un disolvente adecuado tal como hexanos para proporcionar un intermedio de hidroxilamina que se puede convertir a una oxima por deshidratación en un disolvente adecuado tal como tolueno bajo condiciones de reflujo utilizando un aparato Dean-Stark. El intermedio de oxima se puede reducir al compuesto **B1** de amina primaria por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador tal como rodio sobre alúmina en un disolvente adecuado, tal como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 atm o superior en un aparato adecuado tal como un hidrogenador Parr según la referencia "Lit 1b". El compuesto **B1** se puede hacer reaccionar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar el compuesto **B2**. El compuesto **B2** se puede hacer reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenzeno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) en

25

5 presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo bajo condiciones de reflujo para proporcionar el compuesto **B3**. El compuesto **B3** se puede tratar con un catalizador de hidrogenación tal como níquel Raney en un disolvente adecuado tal como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno, y el producto se puede tratar inmediatamente con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol para proporcionar el compuesto **A5**, el cual se puede convertir al compuesto **A6** tal como se describe en el Esquema A.

Esquema C



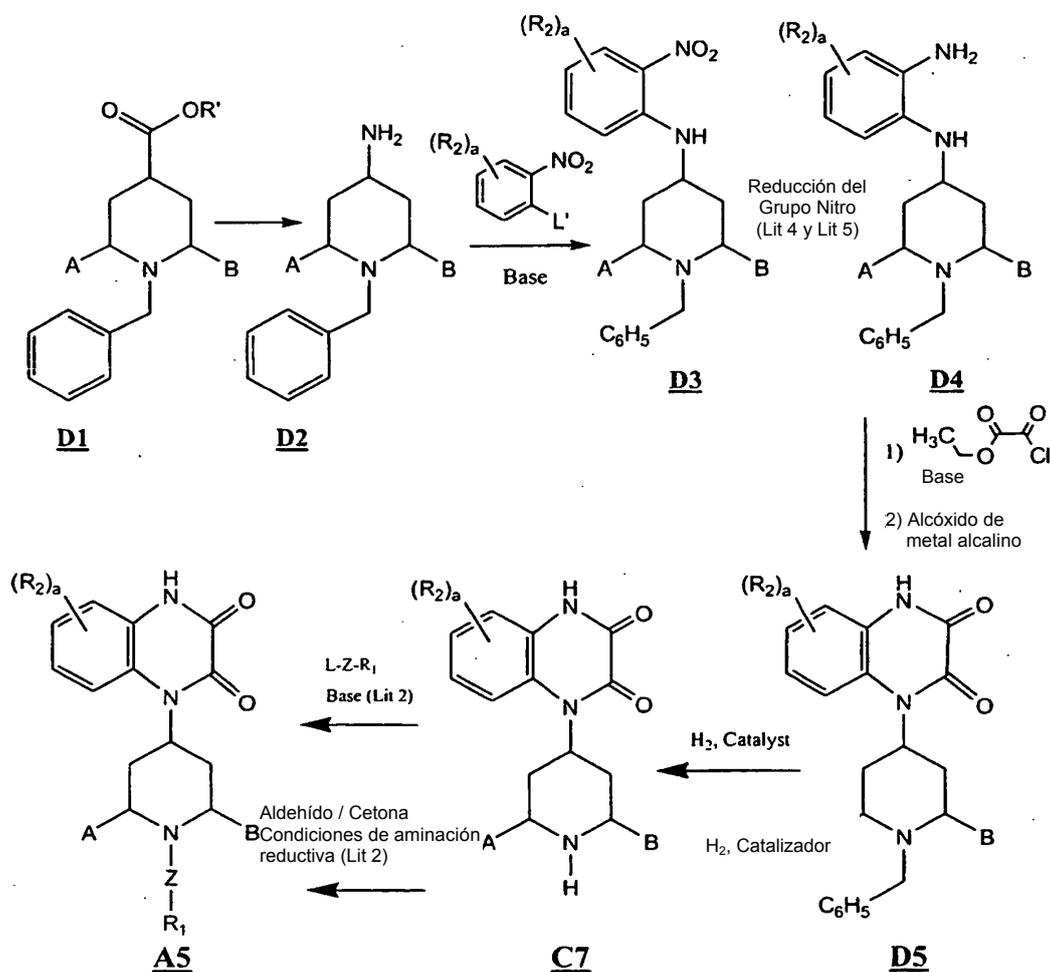
10

En el Esquema C y los otros esquemas, "Lit 4" se refiere a la referencia de P.N. Rylander, *Hidrogenation Methods*, Academic Press, 104-116 (1994), la cual proporciona una revisión de los métodos disponibles para la reducción de

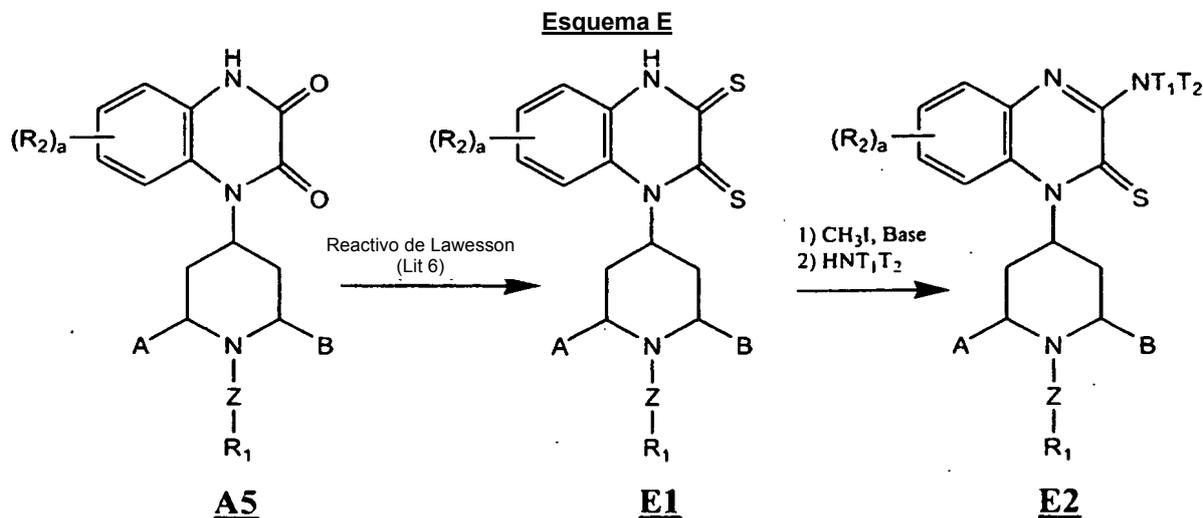
grupos nitro, y "Lit 5" se refiere a los procedimientos de reducción de Zinin descritos en la referencia de Porter, *Organic Reactions*, 20:455-481 (1973).

[0278] El compuesto de Fórmula **C1** está comercialmente disponible o se puede preparar por métodos conocidos en la técnica. El compuesto **C1** se puede hacer reaccionar con un cloruro de ácido RCOCl, tal como cloruro de 2,2,2-trifluoroacetilo, o anhídrido (RCO)₂O, tal como anhídrido 2,2,2-trifluoroacético, y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto **C2**. El compuesto **C2** se puede convertir al compuesto **C3** en un procedimiento de dos etapas por hidrólisis del éster al ácido carboxílico utilizando una base apropiada tal como NaOH acuoso, seguido por tratamiento con fosforazidato de difenilo ("(PhO)₂P(=O)N₃") y fenilmetanol ("BnOH") bajo condiciones de reordenamiento de Curtius. El grupo benciloxicarbonilo del compuesto **C3** se puede eliminar entonces bajo condiciones de hidrogenólisis utilizando un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, bajo una atmósfera de hidrógeno, para proporcionar el compuesto **C4**. El compuesto **C4** se puede hacer reaccionar con 2-halo-1-nitrobenzoceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) (de forma similar a las etapas descritas en el Esquema B) para proporcionar el compuesto **C5**. En la siguiente etapa, el compuesto **C5** se puede convertir al compuesto **C6** utilizando un catalizador tal como níquel Raney en un disolvente adecuado tal como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno tal como se describe en la referencia "Lit 4". El compuesto **C5** también se puede convertir al compuesto **C6** por medios químicos, tal como con Zn, cloruro de Sn(II) o Fe, o utilizando sulfuros o polisulfuros mediante la reducción de Zinin tal como se describe en la referencia "Lit 5". El compuesto **C6** se puede tratar entonces con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como tolueno, seguido por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como etanol para proporcionar el compuesto **C7**. El compuesto **A5** se puede preparar por alquilación del compuesto **C7** con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo o por aminación reductiva del compuesto **C7** con un aldehído o cetona, tal como se describe cada uno de ellos en el Esquema A. A continuación, el compuesto **A5** se puede convertir al compuesto **A6** tal como se describe en el Esquema A.

Esquema D

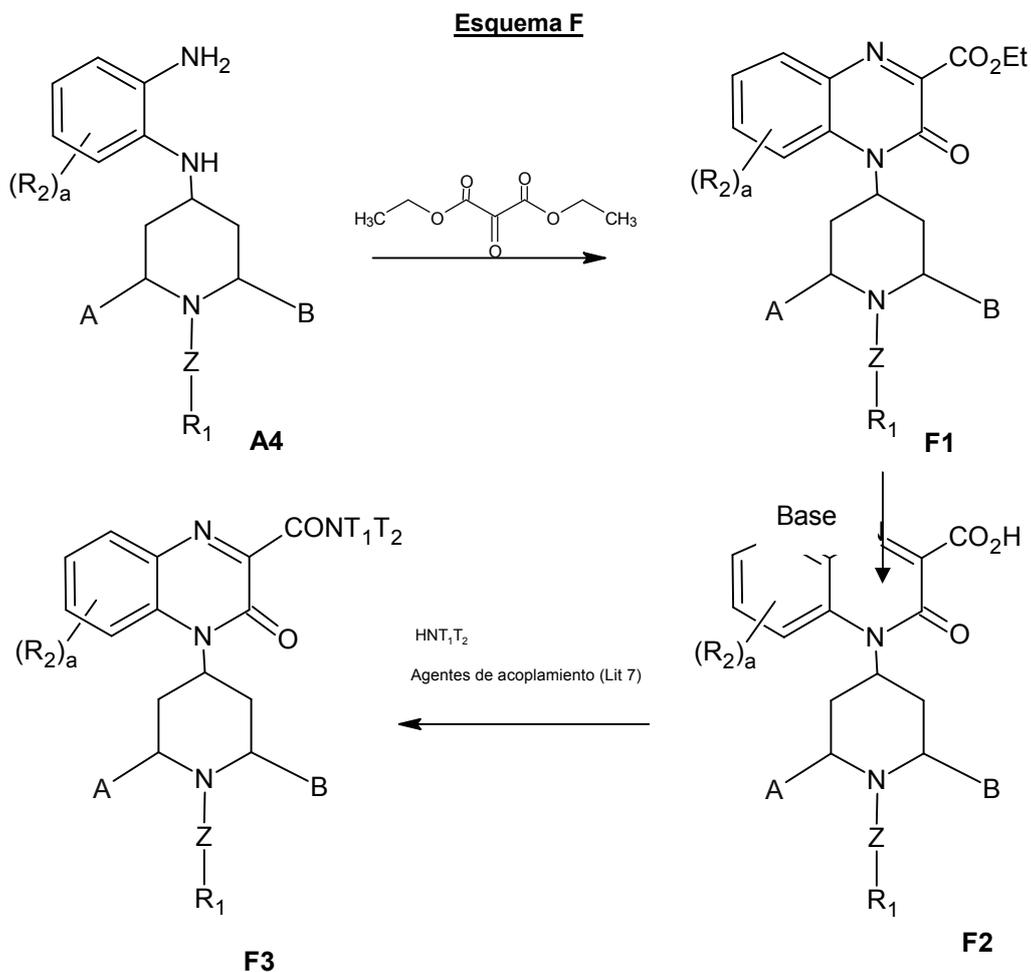


El compuesto de Fórmula **D1** está comercialmente disponible o se puede preparar a partir del compuesto **C1** por métodos conocidos en la técnica. El compuesto **D2** se puede preparar a partir del compuesto **D1** de una manera similar a la preparación del compuesto **C4** a partir del compuesto **C1** en el Esquema C. El compuesto **D2** se puede hacer reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenzoceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) (de manera similar a las etapas descritas en el Esquema B) para proporcionar el compuesto **D3**. En la siguiente etapa (de manera similar a las etapas descritas en el Esquema B), el compuesto **D3** se puede convertir al compuesto **D4** mediante tratamiento con un catalizador de hidrogenación tal como níquel Raney en un disolvente adecuado tal como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno, o por medios químicos utilizando un agente reductor tal como Zn, cloruro de Sn(II) o Fe, o utilizando sulfuro o polisulfuros mediante la reducción de Zinin tal como se describe en el Esquema C. A continuación (de manera similar a las etapas descritas en el Esquema A), el compuesto **D4** se puede tratar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina seguido por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como etanol para proporcionar el compuesto **D5**. El compuesto **D5** se puede hidrogenolizar utilizando un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol bajo una atmósfera de hidrógeno para proporcionar el compuesto **C7**. El compuesto **A5** se puede preparar por alquilación del compuesto **C7** con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo o por aminación reductiva del compuesto **C7** con un aldehído o cetona (de manera similar a las etapas descritas en el Esquema A). A continuación, el compuesto **A5** se puede convertir al compuesto **A6** tal como se describe en el Esquema A.



En el Esquema E y los otros esquemas, "Lit 6" se refiere a la referencia de S.O. Lawesson *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 86:679 (1977).

[0279] El compuesto **E1**, que comprende una quinoxalin-2,3(1H,4H)-diona, se puede realizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto **A5** (es decir, que comprende una quinoxalin-2,3(1H,4H)-diona) con reactivo de Lawesson (es decir, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro) de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia "Lit 6". En una realización, el compuesto **E1** se puede preparar por reacción del compuesto **A5** con el reactivo de Lawesson en un disolvente no polar tal como THF o tolueno a una temperatura de aproximadamente 100°C durante aproximadamente entre 2 y 3 horas, tal como se ha mostrado anteriormente. A continuación, el compuesto **E2** se puede obtener a partir del compuesto **E1** de una manera análoga a la descrita en el Esquema A para obtener el compuesto **A6** a partir del compuesto **A5** excepto que se usa yoduro de metilo en lugar de cloruro de tionilo.



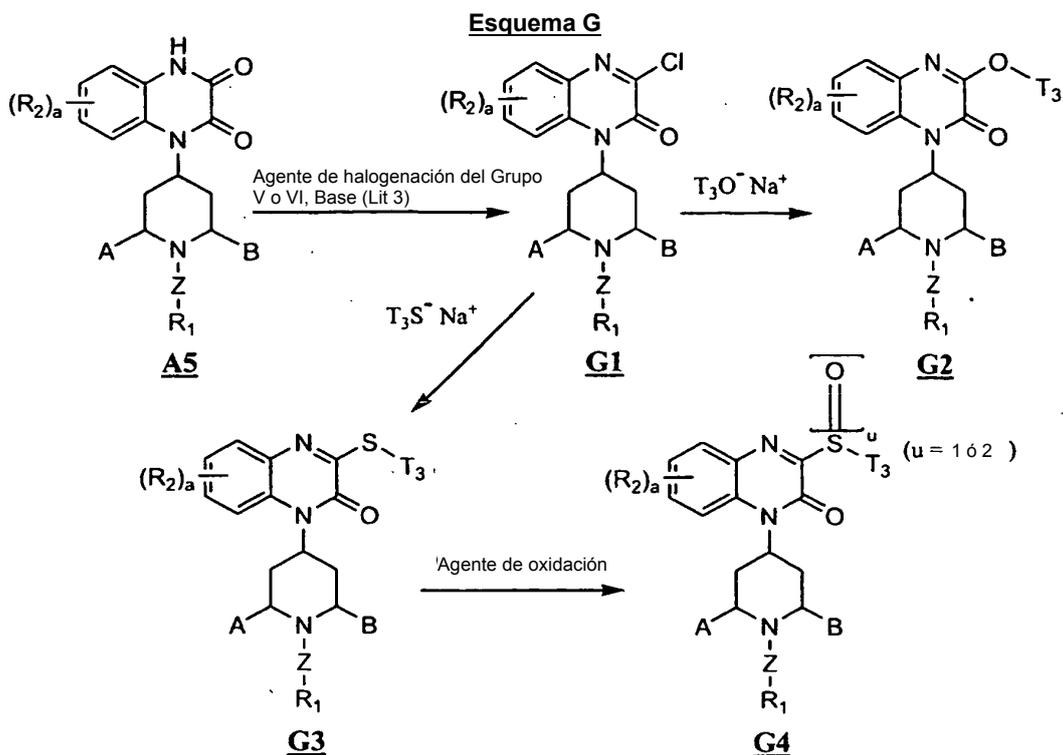
5

En el Esquema F y los otros esquemas, "Lit 7" se refiere a las referencias *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63:99 (1975) y/o *Science* 211:586 (1981).

10 **[0280]** 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 pueden calentar bajo condiciones de reflujo con eliminación azeotrópica de agua para proporcionar el compuesto **F1**. EL compuesto **F1** se puede hidrolizar al ácido carboxílico **F2** por tratamiento con una base, tal como NaOH acuoso, en un disolvente bajo condiciones adecuadas, tal como metanol o etanol a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se neutraliza, por ejemplo, con HCl diluido, para proporcionar el compuesto **F2**. El compuesto **F2** se puede convertir a derivado de amida **F3** por tratamiento con un agente de acoplamiento, tal como *N*-(3,3-dimetilaminopropil)-*N'*, -etilcarbodiimida y trietilamina, y la amina deseada, por ejemplo, HNT₁T₂ mostrada en el esquema, en un disolvente, tal como DMF, para proporcionar el compuesto **F3**, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia "Lit 7".

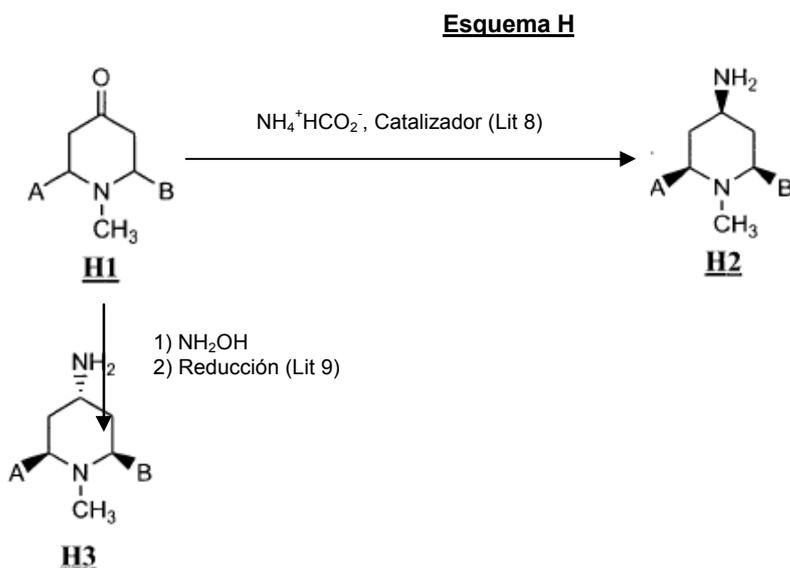
15

20



5 El compuesto **G1** se puede obtener por cloración del compuesto **A5**, por ejemplo, por adición de un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, oxiclorigo de fósforo o pentaclorigo de fósforo, a una mezcla del compuesto **A5**, DMF, y una base tal como trietilamina en un disolvente con un punto de ebullición alto, tal como tolueno o xileno, bajo condiciones de reflujo tal como se describe en la referencia "Lit 3". El compuesto **G1** se puede convertir al compuesto **G2** por reacción del primero con el alcóxido deseado, por ejemplo, un alcóxido de sodio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, DMF o un alcohol del alcóxido, para proporcionar el compuesto **G2**. De manera similar pero con el tioalcóxido deseado, por ejemplo, un tioalcóxido de sodio, el compuesto **G1** se puede convertir al compuesto **G3**, que comprende un tioalcóxido, en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto **G3**. El compuesto **G3** se puede oxidar al sulfóxido ($u=1$) o sulfona ($u=2$) del compuesto **G4** por reacción del compuesto **G3** con un agente oxidante, tal como oxona, en un disolvente adecuado, por ejemplo, tal como se describe en K.S. Webb, "A Mild, Inexpensive, and Practical Oxidation of Sulfides", *Tetrahedron Let.*, 35(21):3457-3460 (1994).

15



20

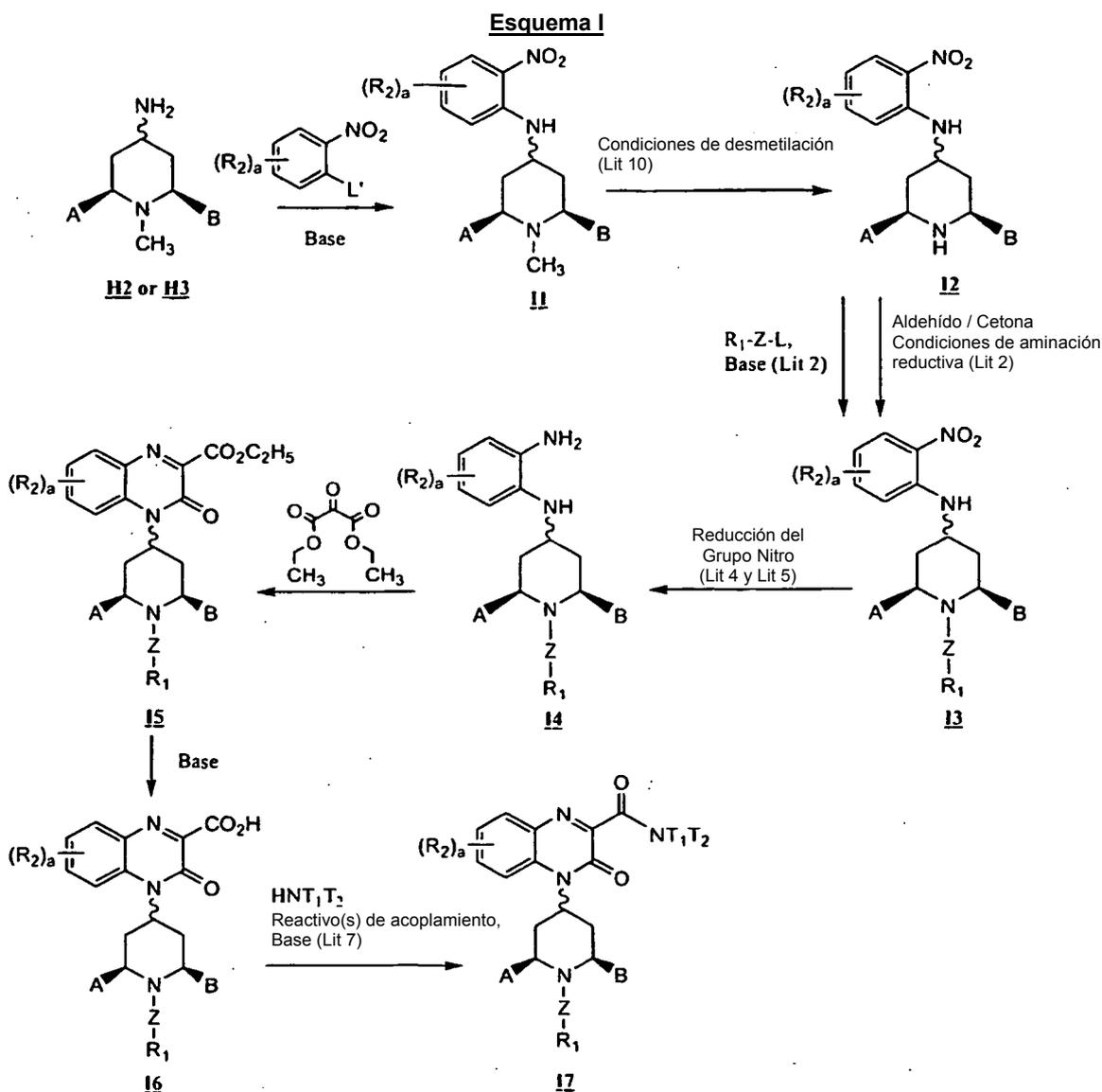
En el Esquema H y los otros esquemas, "Lit 8" se refiere a "A Modified Palladium Catalyzed Reductive Amination Procedure", M. Allegretti *et al.*, *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002) y "Lit 9" se refiere a "Molecular Features Associated with Polyamine Modulation of NMDA Receptors", A.H. Lewin *et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

[0281] El compuesto de Fórmula **H1**, donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, está comercialmente disponible o se puede preparar por métodos conocidos en la técnica.

5

[0282] Cuando los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el compuesto **H1** se puede convertir al compuesto **H2**, el isómero "endo", bajo condiciones de aminación reductiva utilizando, por ejemplo, formiato de amonio y un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un disolvente tal como etanol o metanol tal como se describe en la referencia "Lit 8". De manera similar, cuando los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el compuesto **H1** se puede hacer reaccionar con hidroxilamina acuosa en un disolvente tal como hexanos para formar un intermedio de hidroxilamina, el cual se puede convertir a su oxima por deshidratación en un disolvente con un punto de ebullición alto tal como tolueno, bajo condiciones Dean-stark. El intermedio de oxima se puede convertir al compuesto **H3**, el isómero "exo", por reducción utilizando, por ejemplo, sodio en propanol tal como se describe en la referencia "Lit 9".

15



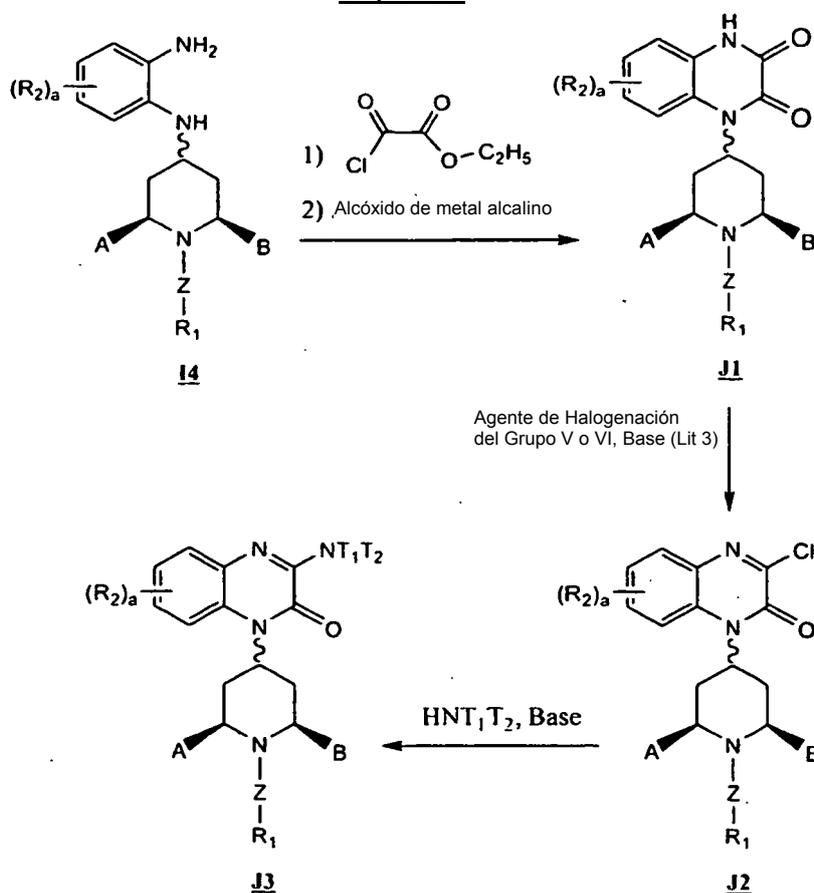
En el Esquema I y los otros esquemas, "Lit 10" se refiere a los procedimientos descritos por R.A. Olofson *et al.* en *J. Org. Chem.*, 49:2081-2082 (1984) y a R.A. Olofson *et al.* en *Tetrahedron Let.*, 18:1571 (1977).

20

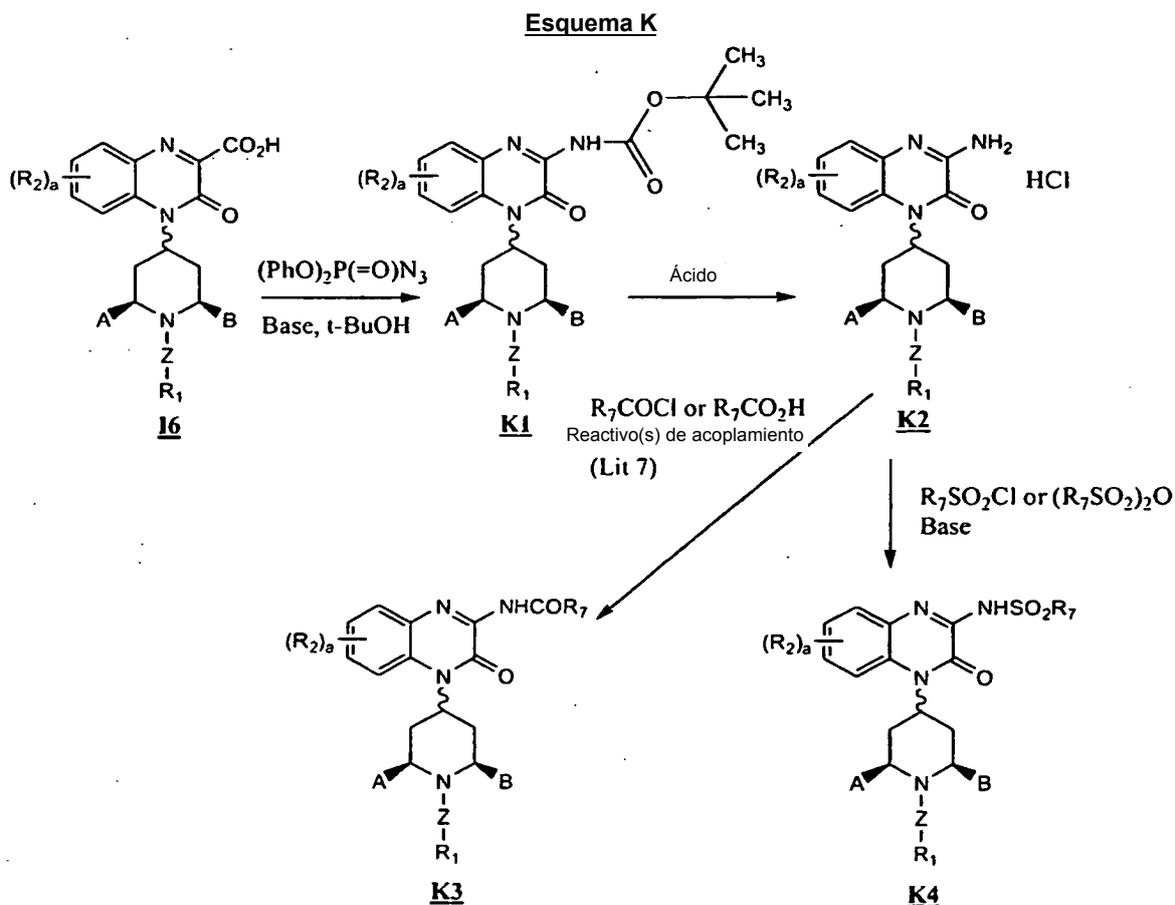
[0283] Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida tales como **16** y **17** donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, se pueden preparar tal como se describe en el Esquema I. El compuesto **H2** (el isómero "endo") o **H3** (el isómero "exo") (donde los grupos sustituyentes

A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos) se puede convertir al compuesto **11** por reacción con un 2-halo-1-nitrobenzenceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) y una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como DMF o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C. El compuesto **11** se puede desmetilar para proporcionar el compuesto **12** utilizando, por ejemplo, 1-clorometilcloroformiato en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, seguido por tratamiento con metanol tal como se describe en "Lit 10". El compuesto **12** se puede convertir al compuesto **13** (de forma similar a las etapas que se describen en la referencia "Lit 2" en el Esquema A). El compuesto **13** se puede convertir al compuesto **14** por hidrogenación utilizando un catalizador bajo una atmósfera de hidrógeno o por medios químicos utilizando un agente reductor (de manera similar a las etapas que se describen en las referencias "Lit 4" y "Lit 5" en el Esquema C). El compuesto **14** se puede convertir al compuesto **15** por 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 **15** se puede convertir al derivado del ácido carboxílico **16** por hidrólisis utilizando una base tal como NaOH acuoso en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, seguido por una neutralización utilizando un ácido tal como HCl diluido. El compuesto **16** se puede convertir al compuesto **17** por reacción con un agente de acoplamiento (de manera similar a las etapas que se describen en la referencia "Lit 7" en el Esquema F).

Esquema J

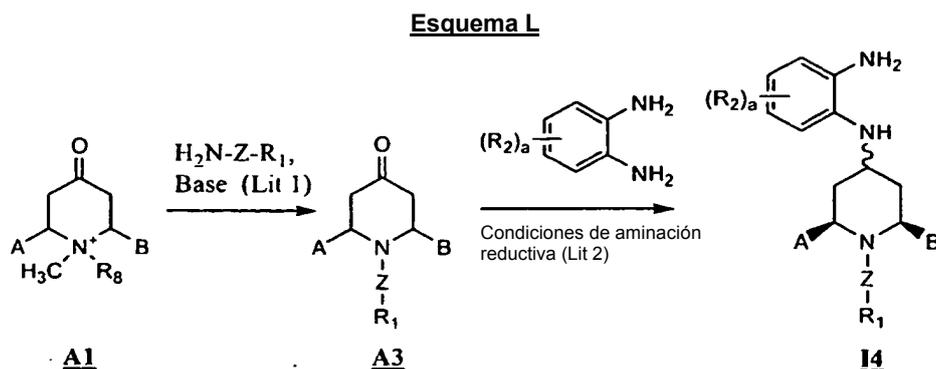


Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída tales como **J3** donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, se puede preparar tal como se describe en el Esquema J. El compuesto **14** (donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, y el compuesto **14** puede existir o bien como un isómero "endo", o bien como un isómero "exo" o bien como una mezcla de isómeros "endo/exo") se puede convertir al compuesto **J1**, como se muestra en el Esquema J, por reacción con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, seguido por reacción con un alcóxido de metal alcalino, utilizando los procedimientos descritos en el Esquema A. Estos isómeros "endo" y "exo" se pueden separar convenientemente mediante cromatografía en columna *flash*. El compuesto **J1** se puede convertir al compuesto **J3**, a través del compuesto **J2** (de manera similar a las etapas descritas previamente en el Esquema A).



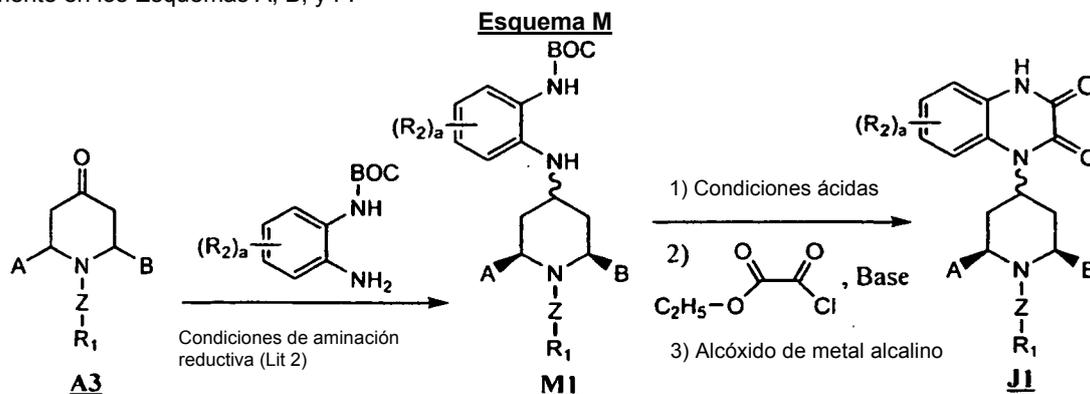
5 Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida tales como **K2**, **K3** y **K4** donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, se puede preparar tal como se describe en el Esquema K. El compuesto **16** (donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, y el compuesto **16** puede existir o bien como un isómero "endo", o bien como un isómero "exo" o bien como una mezcla de isómeros "endo/exo") se puede convertir al compuesto **K1**, como se muestra en el Esquema K, utilizando azida de difenilfosforilo y t-butanol bajo condiciones de reordenamiento de Curtius (de manera similar a las etapas descritas en el Esquema C). El grupo *tert*-butoxicarbonilo en el compuesto **K1** se puede eliminar utilizando condiciones ácidas tal como HCl en un disolvente tal como dioxano o éter para proporcionar el compuesto **K2** como sal clorhidrato. El compuesto **K2** se puede convertir al compuesto **K3** utilizando un cloruro de ácido R_7COCl y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o DMF, o utilizando un ácido carboxílico R_7COOH , un reactivo de acoplamiento tal como *N*-(3,3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como DMF según se describe en las referencias de la bibliografía en el Esquema F. El compuesto **K2** se puede convertir al compuesto **K4** utilizando un cloruro de alquil o aril sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, o anhídrido de ácido sulfónico tal como anhídrido trifluorometilsulfónico, una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

20



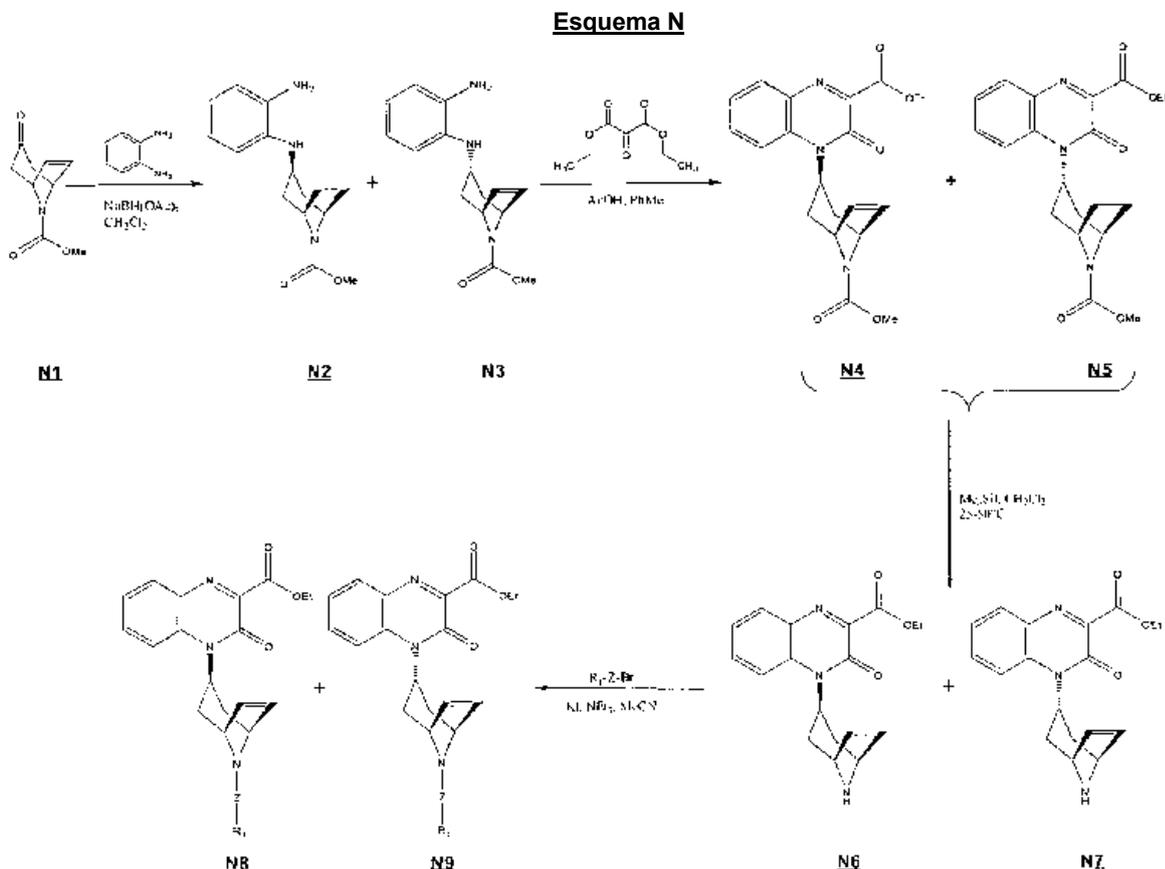
El compuesto **14** se puede preparar, como se muestra en el Esquema L, a partir del compuesto **A1** (de manera similar a las etapas descritas en el Esquema A). Donde los grupos sustituyentes A y B del compuesto **14** forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, los dos isómeros, "exo" y "endo", se pueden separar por cromatografía y se pueden convertir por separado en compuestos tales como **A5**, **A6**, **F2**, **F3**, y similares según se ha descrito anteriormente en los Esquemas A, B, y F.

5



Tal como se muestra en el Esquema M, el compuesto **A3** se puede convertir al compuesto **M1** bajo condiciones de aminación reductiva utilizando una 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida protegida con BOC, y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano o metanol respectivamente tal como se describe en la referencia "Lit 2". El grupo protector BOC se puede eliminar utilizando condiciones ácidas, tales como utilizando HCl o ácido 2,2,2-trifluoroacético, para entregar un intermedio el cual se puede convertir al compuesto **J1** en un procedimiento de dos etapas utilizando 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como trietilamina, seguido por reacción con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como etanol. Cuando los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, los isómeros "exo" y "endo" que resultan se pueden separar convenientemente utilizando cromatografía en columna *flash*.

20



For example: Z = isobutyl, R₁ = n-hexyl and n-octyl

El esquema N muestra la conversión del compuesto **N1** de la bibliografía en los intermedios **N8** y **N9**.

[0284] El éster metílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxílico **N1** se puede preparar según el procedimiento de la bibliografía descrito en N.Cramer; S.Laschat; A.Baro; W.Frey; *Syn. Lett.*, (2003), 14, 2175-2177.

5

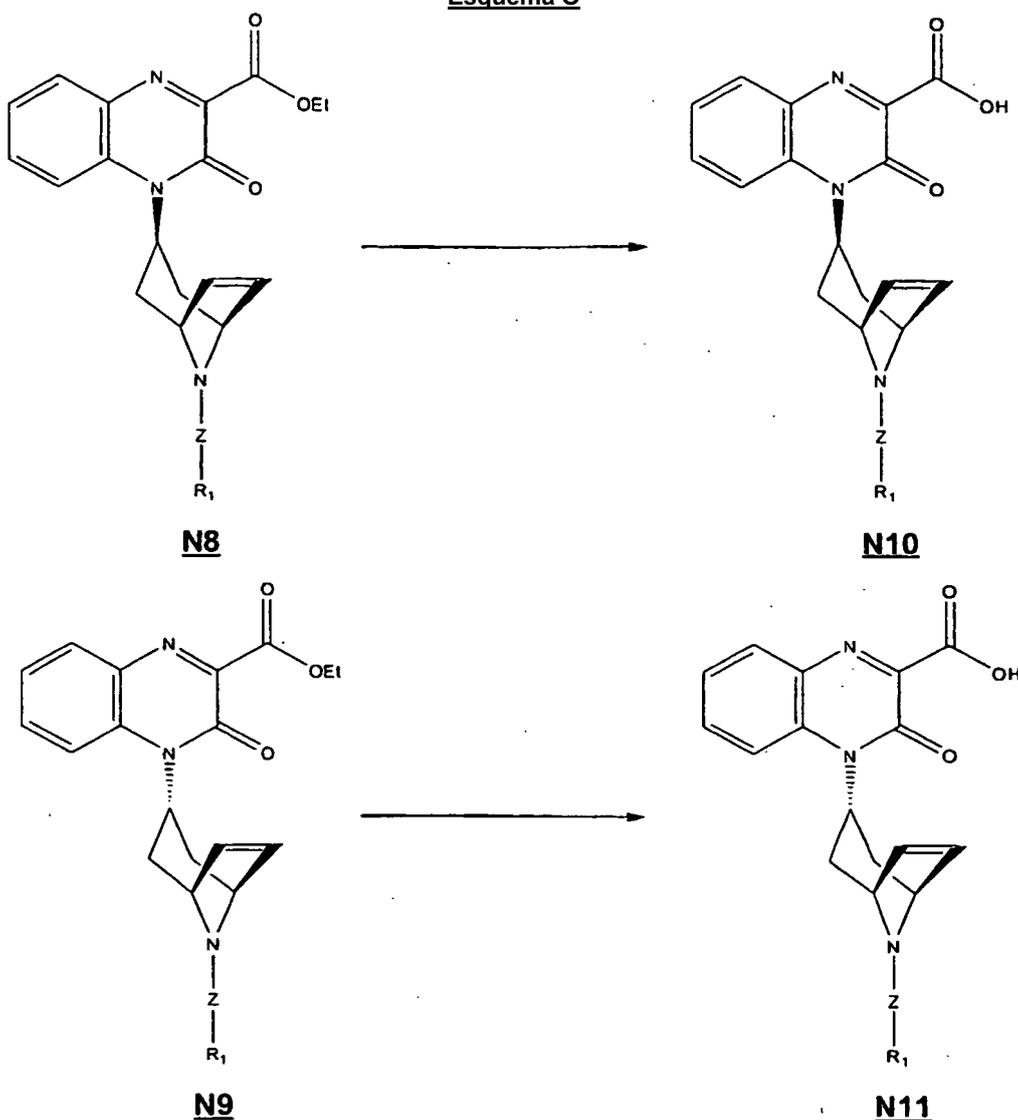
10

15

20

[0285] Este intermedio **N1** se puede hacer reaccionar con 1,2-fenilen-diamina bajo condiciones de aminación reductiva utilizando triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano para proporcionar los productos acoplados ésteres metílicos del ácido 3-(2-amino-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxílico **N2** y **N3** en forma de una mezcla de isómeros endo y exo que se puede llevar a la siguiente etapa sin purificación. Los compuestos **N2** y **N3** se pueden disolver en tolueno y ácido acético a los cuales se les puede adicionar cetomalonato de dietilo y la mezcla se puede calentar bajo reflujo. La purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna proporciona ésteres etílicos del ácido 4-(8-metoxicarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico **N4** y **N5** como una mezcla de ésteres endo y exo los cuales se pueden purificar por cromatografía. El grupo carbamato de metilo se puede eliminar de **N4** y **N5** utilizando trimetilsilano de yodo en diclorometano para proporcionar ésteres etílicos del ácido 4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico **N6** y **N7** en forma de una mezcla de isómeros exo y endo. Los intermedios **N6** y **N7** se pueden alquilar con varios bromuros y yoduros de alquilo tales como 3-bromo-cicloocteno y una cantidad catalítica de yoduro de potasio y trietilamina en un disolvente tal como acetonitrilo para proporcionar los isómeros **N8** y **N9** los cuales se pueden separar por cromatografía en columna. Finalmente la hidrólisis del grupo éster se puede conseguir utilizando hidróxido de sodio en etanol acuoso para proporcionar los ácidos carboxílicos **N10** y **N11** como se muestra en el Esquema O.

Esquema O



25

Por ejemplo: Z = ausente, R₁=cilcooctenilo, ciclooctilo

4.5 Usos Terapéuticos de los compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida

5 **[0286]** De acuerdo con la invención, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, se administran a un animal que necesita el tratamiento o prevención de una Condición.

10 **[0287]** En una realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina, 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, aunque sin carácter limitativo, dolor (efecto en el SNC), trastornos de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia y Parkinsonismo.

15 **[0288]** En otra realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de piperidina, 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.

20 **[0289]** Los Compuestos de piperidina, 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, 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.

25 **[0290]** Los Compuestos de piperidina, 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 la cual puede ser una respuesta inflamatoria local o una inflamación sistémica. Por ejemplo, un Compuesto de piperidina, 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, 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 quimioterapia contra el cáncer como respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, por ejemplo, un shock asociado a citoquinas pro-inflamatorias. Dicho shock lo puede inducir, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que se administre como tratamiento para el cáncer.

60 **[0291]** Los Compuestos de piperidina, 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

5 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 las 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.

10 **[0292]** 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.

20 **[0293]** Los Compuestos de piperidina, 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.

25 **[0294]** De acuerdo con la invención, algunos de los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, son agonistas en el receptor ORL-1, algunos de los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, son agonistas parciales en el receptor ORL-1 y algunos de los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, son antagonistas en el receptor ORL-1. En otra realización, un Compuesto de piperidina, 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, 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 el receptor opioide μ . En otra realización, un Compuesto de piperidina, 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, 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, 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, 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 .

40 **[0295]** 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, 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, 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.

50 **[0296]** La invención se refiere también 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, 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, 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.

60 **[0297]** 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]-GTPγS binding and immunohistochemistry", *Brit. J. Pharmacol.* 128:1300-1306 (1999); G. Milligan, "Principles: Extending then utility of [35S]GTPγS binding assays", *TIPS* 14:110-112 (2003); y S. Lazareno, "Measurement of agonist-stimulated [35S]GTPγS binding to cell membranes", *Methods in Molecular Biology* 106:231-245 (1999).

4.6 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la invención

[0298] Debido a su actividad, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, son beneficiosamente útiles en la medicina humana y veterinaria. Según se ha descrito anteriormente, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal que lo necesite. Los Compuestos de piperidina, 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.

[0299] Cuando se administra a un animal, un Compuesto de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, se pueden administrar oralmente. Un Compuesto de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida.

[0300] 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, de tipo quinoxalina sustituida, hacia la corriente sanguínea.

[0301] En realizaciones específicas, puede que sea deseable administrar localmente un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida. Esto se puede materializar, 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.

[0302] En ciertas realizaciones, puede que resulte deseable introducir un Compuesto de piperidina, 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.

[0303] 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, de tipo quinoxalina sustituida, se puede formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

[0304] Cuando un Compuesto de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención también puede presentarse en forma de polvo para reconstitución como formulación inyectable.

[0305] En otra de las realizaciones, un Compuesto de piperidina, 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.).

[0306] Todavía en otra de las realizaciones, un Compuesto de piperidina, 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); Doring *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, 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.

[0307] 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 arábiga, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una de las realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina 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.

[0308] 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.

[0309] En una realización, los Compuestos de piperidina, 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, 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, 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).

[0310] 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.

[0311] Cuando un Compuesto de piperidina, 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, 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.

5 [0312] Un Compuesto de piperidina, 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.

10 [0313] En otra de las realizaciones, los Compuestos de piperidina, 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, 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, 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, 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.

20 [0314] Un Compuesto de piperidina, 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, hidropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, multipartículas, liposomas, microsferas, 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 de dosificación unitaria individuales 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.

30 [0315] 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, 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, de tipo quinoxalina sustituida, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

40 [0316] Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de piperidina, 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, 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, de tipo quinoxalina sustituida, en el cuerpo, el Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituya la cantidad de Compuesto de piperidina, 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.

5 **[0317]** La cantidad del Compuesto de piperidina, 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
10 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.

15 **[0318]** 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
20 desde aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100mg/kg de peso corporal del animal por día de un Compuesto de piperidina, 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.

25 **[0319]** 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, de tipo quinoxalina sustituida, las cantidades de dosificación eficaces se corresponden con la cantidad total
30 administrada.

35 **[0320]** 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, 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, 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.

45 **[0321]** Los Compuestos de piperidina, 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.

55 **[0322]** Típicamente, los Compuestos de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 35 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 4 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la
60

invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 ó menor.

5

[0323] 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 10 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 4 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 1 ó menor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,1 ó menor.

10

15

20

25

[0324] $Emax$ 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, 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, de tipo quinoxalina sustituida agonistas, tendrán un $Emax$ GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 75% ó mayor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida agonistas, tendrán un $Emax$ GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 85% ó mayor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida agonistas, tendrán un $Emax$ GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 95% ó mayor. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida agonistas, tendrán un $Emax$ GTP ORL-1 (%) de aproximadamente el 100% ó mayor. Típicamente, un Compuesto de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida agonistas parciales, tendrán un $Emax$ GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 20%. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida agonistas parciales, tendrán un $Emax$ GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 30%. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida agonistas parciales, tendrán un $Emax$ GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 40%. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida agonistas parciales, tendrán un $Emax$ GTP ORL-1 (%) menor de aproximadamente el 50%.

30

35

40

45

[0325] Los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una afinidad de unión (K_i) para los receptores opioides μ humanos de aproximadamente 1.000 nM o menos en una realización, ó 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.

50

55

[0326] Típicamente, los compuestos de piperidina 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 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 de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 650 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 525 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 250 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menos.

60

[0327] 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, 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 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 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 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 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 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 de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 0,4 ó menos.

[0328] 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 de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 10% o superior. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 20% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 50% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 65% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 75% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 88% o superior.

[0329] Típicamente, los compuestos de piperidina 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 de tipo quinoxalina sustituida sustancialmente no presentarán actividad. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 300 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 ó menos.

[0330] EC_{50} GTP κ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto, en un receptor κ . Los compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, típicamente tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos, para estimular la función del receptor opioide κ . En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 2.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 1.500 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 800 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 300 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 25 ó menos.

[0331] Emax GTP κ (%) es el efecto máximo producido por parte de un compuesto, en relación con el efecto producido por U69,593. Típicamente, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una Emax GTP κ (%) de aproximadamente 10% o superior. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP κ (%) de aproximadamente 15% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP κ (%) de aproximadamente 30% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP κ (%) de aproximadamente 40% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP κ (%) de aproximadamente 45% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP κ (%) de aproximadamente 75% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP κ (%) de aproximadamente 90% o superior.

5 **[0332]** Típicamente, los compuestos de piperidina 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 de tipo quinoxalina sustituida sustancialmente no tendrán actividad. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 9.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 7.500 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 6.500 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 3.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 2.500 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 350 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 250 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos.

20 **[0333]** EC_{50} GTP δ es la concentración de un compuesto, que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto, en un receptor δ . Los compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, típicamente tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para estimular la función del receptor opioide δ . En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 90 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 25 ó menos.

35 **[0334]** 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 de tipo quinoxalina sustituida de la invención, tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 10% o superior. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 30% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 50% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 75% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 90% o superior. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 100% o superior.

45 **[0335]** Los Compuestos de piperidina, 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.

50 **[0336]** Se describe también que los métodos para 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, de tipo quinoxalina sustituida (es decir, un primer agente terapéutico). El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

55 **[0337]** Aquellos versados en la materia tendrán conocimiento de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico en función 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. Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y el segundo agente terapéutico combinados pueden actuar o bien de manera aditiva o bien de manera sinérgica para tratar la misma condición, o pueden actuar de manera independiente uno del otro de tal modo que el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida trata o previene una primera condición y el segundo agente terapéutico trata o previene un segundo trastorno, el cual puede ser el mismo que la primera condición u otro trastorno. En una realización de la invención, cuando un segundo agente terapéutico se administra a un animal para el tratamiento de una condición (por ejemplo, dolor), la cantidad eficaz mínima del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida será inferior a lo que sería su cantidad eficaz mínima cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y el segundo agente terapéutico pueden actuar sinérgicamente para tratar o prevenir una condición. En una realización, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se administra de manera simultánea con un segundo agente terapéutico como una composición única que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y una cantidad

eficaz del segundo agente terapéutico. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída y una segunda composición que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico se administran simultáneamente. En otra realización, una cantidad eficaz de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída se administra antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una condición.

10 **[0338]** 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 Ca^{2+} , 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.

25 **[0339]** 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, hidroxiptidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables, o cualquier mezcla de los mismos.

35 **[0340]** 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.

40 **[0341]** Entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles se incluyen, aunque 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, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, 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, trisalacilato 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 (P. B. Molinoff y R. 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 G. R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995), que se incorporan a la presente en su totalidad a título de referencia.

55 **[0342]** En la patente US n.º 6.136.839, que se incorpora a la presente en su totalidad a título de referencia, 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, aunque sin carácter limitativo, 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.

5

[0343] Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alpioprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, comezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, 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.

10

[0344] Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenoitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

15

20

[0345] Entre los ejemplos de bloqueantes útiles de los canales de Ca^{2+} se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflacina, lomericina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.

25

30

[0346] 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.

35

[0347] 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, tiopirona, 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.

40

[0348] 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.

45

[0349] 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.

50

[0350] 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.

55

[0351] En la técnica se conocen ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, anti-eméticos, 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

60

incluyen los correspondientes que son conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por aquellos expertos en la materia.

[0352] Una composición de la invención se prepara mediante un método que comprende mezclar un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El mezclado 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, de tipo quinoxalina sustituida, está presente en la composición en una cantidad eficaz.

4.7 Kits

[0353] La invención proporciona además kits que pueden simplificar la manipulación y la administración de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, a un animal.

[0354] Un kit típico de la invención comprende una forma de dosificación unitaria de un Compuesto de piperidina, 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, 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, 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, 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, aunque sin carácter limitativo, aquellos enumerados anteriormente.

[0355] 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.

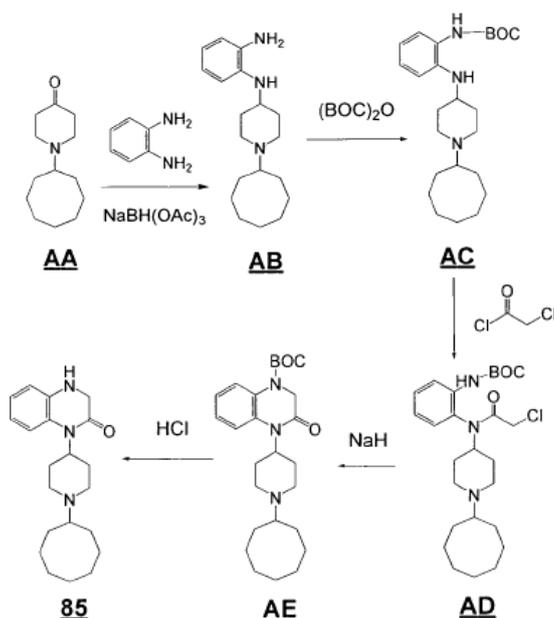
[0356] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención.

5. Ejemplos

[0357] 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

[0358]



[0359] La 1-Ciclooctilpiperidin-4-ona (compuesto de Fórmula **AA**) se adquirió de Vasudha Pharma Chem LTD (Hyderabad, Andhra Pradesh, India).

5 [0360] El compuesto de Fórmula **AA** (10,00g, 48,0 mmol) y 1,2-fenilendiamina (10,38 g, 96,0 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) se suspendieron en 200 mL de CH₂Cl₂. A esta mezcla, se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃, 30,42 g, 144,0 mmol, Acros Organics, Geel, Bélgica) y ácido acético (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 24 horas después de las cuales la mezcla de reacción se extrajo 10 veces con aproximadamente 200 mL de agua cada vez. La fracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 9,48 g de un compuesto de Fórmula **AB** en forma de un
10 aceite naranja claro (rendimiento 65,6%).

[0361] La identidad del compuesto de Fórmula **AB**, N¹-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS).

15 [0362] Compuesto **AB**: LC/MS (95%, t_r=1,832min): m/z=301,1 [M+H]⁺ (Calculado: 302,2).

[0363] A una suspensión de 199 mg (0,66 mmol) del compuesto de Fórmula **AB** y exceso de NaHCO₃ en 10 mL de DCM a 0°C se le adicionó dicarbonato de di-*tert*-butilo ((BOC)₂O, 144 mg, 0,66 mmol, Sigma-Aldrich). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 2 horas. La
20 mezcla de reacción se vertió entonces sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH:DCM 5%:95% para proporcionar 247 mg del compuesto de Fórmula **AC** en forma de sólido amarillo claro (rendimiento 93%).

[0364] La identidad del compuesto de Fórmula **AC**, 2-(1-ciclooctilpiperidin-4-ilamino)fenilcarbamato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

25 [0365] Compuesto **AC**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,24 (bs, 1H), 6,98 (dt, 1H, J=1,5, 8Hz), 6,67 (m, 2H), 6,12 (bs, 1H), 3,53 (bs, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, J=10Hz), 1,95 (m, 2H), 1,70-1,35 (m, 15H), 1,43 (s, 9H).

30 [0366] A una suspensión de 230 mg del compuesto de Fórmula **AC** y exceso de NaHCO₃ en DCM a 0°C se le adicionó gota a gota mediante una jeringa cloruro de 2-cloroacetilo (0,047 mL, 0,57 mmol, Sigma-Aldrich). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 30 minutos más. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 273 mg del compuesto de Fórmula **AD** (rendimiento >98%).

35 [0367] La identidad del compuesto de Fórmula **AD**, 2-(2-cloro-N-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)acetamido)fenilcarbamato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando espectrometría de masas (MS).

[0368] Compuesto **AD**: MS: m/z=478 (M+1) (Calculado: 477).

40 [0369] 50 mg del compuesto de Fórmula **AD** se adicionaron a 3 mL de DMF a 0°C. A esta mezcla se le adicionó exceso de NaH (3 equivalentes, Sigma-Aldrich). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 10 minutos. Después de enfriarse a 0°C, la mezcla de reacción se detuvo (*quenched*) por la adición de agua helada. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y a continuación se lavó dos veces con salmuera. La salmuera se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, secaron (Na₂SO₄), filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc para proporcionar el compuesto de Fórmula **AE** (rendimiento >98%).

50 [0370] La identidad del compuesto de Fórmula **AE**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0371] Compuesto **AE**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,63 (bs, 1H), 7,34 (dd, 1H, J=1,5, 8Hz), 7,13 (dt, 1H, J=1,5, 8Hz), 7,08 (dt, 1H, J=1,5, 8Hz), 4,29 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 2,92 (bd, 2H, J=10Hz), 2,66 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,36 (t, 2H, J=10Hz), 1,80-1,43 (m, 16H), 1,54 (s, 9H).

55 [0372] El compuesto de Fórmula **AE** se adicionó a HCl 4N en 1,4-dioxano a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos y a continuación se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo entonces se cromatografió por TLC preparativa (se eluyó con MeOH:DCM 15%:85%) para proporcionar 31 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula **85** (rendimiento 98%).

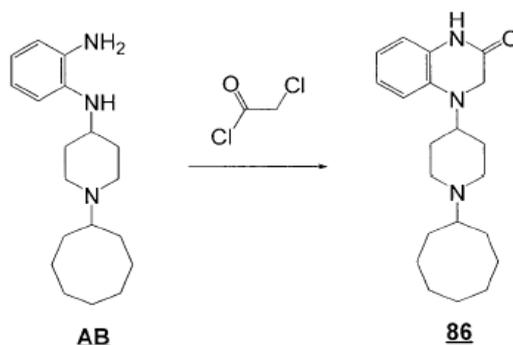
60 [0373] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **85**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y MS.

[0374] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **85**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 12,21 (bs, 0,5H), 7,78 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,87 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6,66 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5,03 (bs, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,8-1,3 (m, 18H); MS: $m/z=342$ (M+1) (Calculado: 341).

5

5.2 Ejemplo 2 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

[0375]



10

[0376] 190 mg (0,63 mmol) del compuesto de Fórmula **AB** se mezclaron con 7 mL de DCM. Se adicionó NaHCO_3 (158 mg, 1,89 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 0°C . A la suspensión entonces se le adicionó gota a gota mediante una jeringa cloruro de 2-cloroacetilo (0,051 mL, 0,63 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción entonces se evaporó a sequedad bajo presión reducida, se adicionó acetonitrilo, y la suspensión resultante se calentó a 80°C durante 48 horas. La suspensión se vertió sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con $\text{MeOH}:\text{DCM}$ 5%:95% para proporcionar 168 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **86** en forma de sólido amarillo claro (rendimiento 78%).

15

20

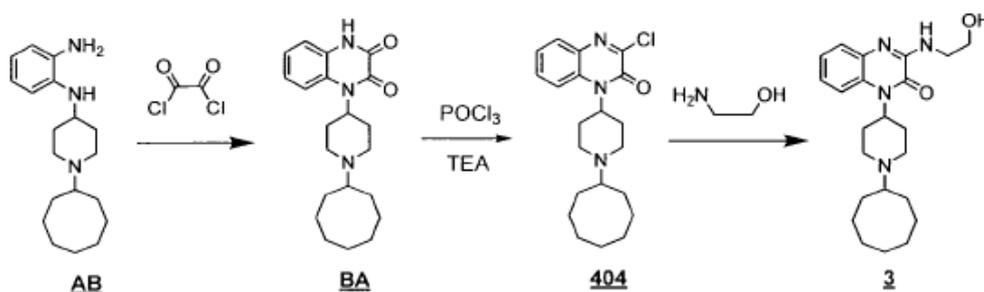
[0377] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **86**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-ona, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y MS.

[0378] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **86**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,53 (bs, 1H), 6,93 (dt, 1H, $J=1,5, 8\text{Hz}$), 6,69 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,80-1,38 (m, 18H); MS: $m/z=342$ (M+1) (Calculado: 341).

25

5.3 Ejemplo 3

[0379]



30

[0380] El compuesto de Fórmula **AB** (14,40g, 47,84 mmol) se adicionó a 100 mL de DCE seco. Esta mezcla se adicionó gota a gota a una solución de dicloruro de oxalilo (8,37 g, 66,44 mmol, Sigma-Aldrich) en 200 mL de DCE seco. Bajo una atmósfera de argón, la mezcla resultante se agitó magnéticamente a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora. La mezcla entonces se calentó a 60°C durante 10 horas. La mezcla entonces se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material restante se adicionó a 300 mL de MeOH y se adsorbió sobre gel de sílice para proporcionar residuos que se cromatografiaron con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 100%:0% a $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 0%:100%. Las fracciones del producto se combinaron y concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 10,0 g del compuesto de Fórmula **BA** en forma de un sólido naranja claro (rendimiento 58%).

35

40

[0381] La identidad del compuesto de Fórmula **BA**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2,3(1*H*,4*H*)-diona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

5 [0382] Compuesto **BA**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CD₃OD): 7,81 (1H, m), 7,31 (3H, m), 3,57 (3H, m), 3,43 (2H, m), 3,22 (2H, m), 2,17 (4H, m), 1,99 (4H, m), 1,78-1,46 (14H, m); LC/MS (100%, t_r=5,011 minutos): *m/z*=356,3 [M+H]⁺ (Calculado: 355,5).

10 [0383] Se adicionaron TEA (2 mmol) y POCl₃ (5 mmol, Sigma-Aldrich) a una suspensión del compuesto de Fórmula **BA** (784 mg, 2 mmol) en tolueno (15 mL) y DMF (2 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se calentó a 100°C con agitación. Se formó un sólido amarillo pálido después de 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se filtró, se lavó dos veces con EtOAc:Et₂O 1:5 (10 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida a 60°C durante 12 horas para proporcionar 712 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 87%).

15 [0384] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404**, 3-cloro-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR.

20 [0385] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO): 8,11 (1H, br), 7,79 (1H, d, J=8Hz), 7,67 (1H, m), 7,44 (1H, t, J=8Hz), 5,11 (1H, br), 3,45-3,30 (4H, m), 3,11 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,73 (2H, d, J=8Hz), 1,76-1,42 (13H, m).

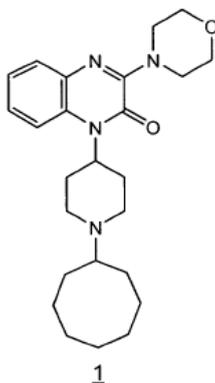
25 [0386] Se adicionaron TEA (0,38 mmol) y 2-aminoetanol (0,57 mmol, Sigma-Aldrich) a una suspensión del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404** (80 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (3 mL) a 25°C. La mezcla de reacción que resulta se agitó a 80°C durante 90 minutos. Después de enfriarse a aproximadamente 25°C y detener (*quenching*) con agua (3 mL), se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida a 60°C durante 12 horas para proporcionar 55 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **3** en forma de sólido amarillo claro (rendimiento 73%).

30 [0387] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **3**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(2-hidroxietilamino)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y MS.

35 [0388] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **3**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO): 7,66 (1H, m), 7,44-7,32 (2H, m), 7,18 (2H, m), 4,82 (1H, t, J=5,4Hz), 4,67 (1H, br), 3,58 (2H, q, J=5,7Hz), 3,47 (2H, q, J=5,7Hz), 2,86-2,68 (5H, m), 2,43-2,36 (2H, m), 1,72-1,41 (16H, m); MS: *m/z*=436,9 [M+H]⁺ (Calculado: 435,4).

5.4 Ejemplo 4

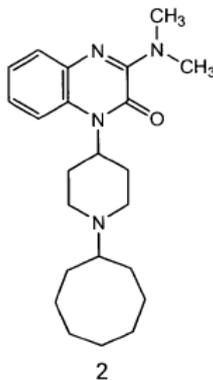
40 [0389] De manera similar al Ejemplo 3, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se prepararon a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404**.



45 [0390] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **1** se preparó utilizando morfolina (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento 96%).

[0391] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **1**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-morfolinquinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0392] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **1**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,67 (1H, d, J=8Hz), 7,45 (1H, d, J=8Hz), 7,28 (2H, t, J=8Hz), 7,21 (2H, t, J=8Hz), 4,64 (1H, br), 3,77 (4H, m), 3,71 (4H, m), 2,84 (2H, m), 2,69-2,61 (3H, m), 2,39 (2H, m), 1,72-1,41 (17H, m); LC/MS: $m/z=425,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 424,6).

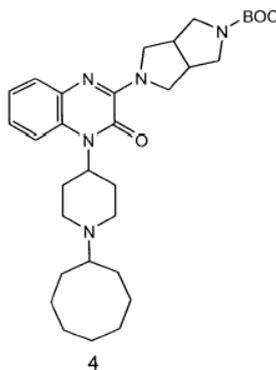


5

[0393] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **2** se preparó utilizando dimetilamina (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento 92%).

10 **[0394]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **2**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(dimetilamino)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

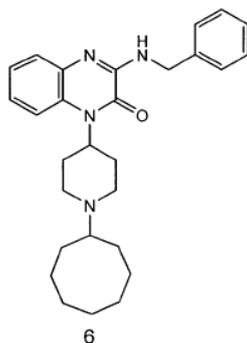
15 **[0395]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **2**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,60 (1H, d, J=8Hz), 7,40 (1H, d, J=8Hz), 7,20 (2H, m), 4,60 (1H, br), 3,22 (6H, s), 2,84 (2H, m), 2,69-2,62 (3H, m), 2,40 (2H, m), 1,72-1,41 (17H, m); LC/MS: $m/z=383,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 382,5).



20 **[0396]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** se preparó utilizando hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (Chembasics Pty. Ltd., Perth, Australia) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento >98%).

25 **[0397]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4**, 5-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

[0398] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,61 (1H, d, J=4Hz), 7,34 (1H, m), 7,22-7,18 (2H, m), 4,65 (1H, br), 4,01 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,15 (3H, m), 2,92 (5H, m), 2,72 (3H, m), 1,78-1,40 (17H, m), 1,39 (9H, s); LC/MS: $m/z=550,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 549,8).



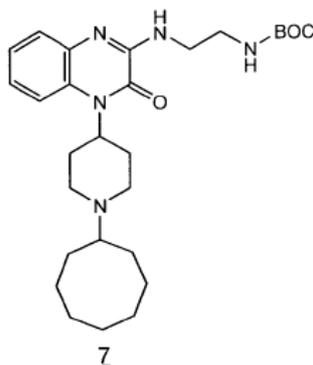
[0399] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida 6 se preparó utilizando fenilmetanamina (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento >98%).

5

[0400] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida 6, 3-(bencilamino)-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0401] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida 6: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, DMSO): 8,08 (1H, m), 7,40-7,19 (9H, m), 4,60 (2H, d, J=6Hz), 3,41 (5H, m), 3,15 (2H, m), 2,10-1,47 (17H, m); LC/MS: $m/z=445,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 444,6).

10



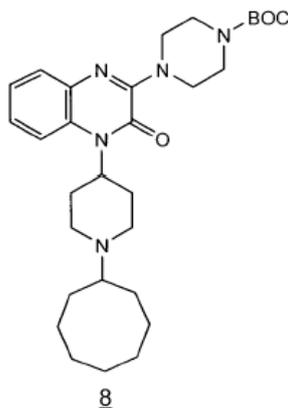
[0402] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida 7 se preparó utilizando 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento 90%).

15

[0403] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida 7, 2-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etilcarbamato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20

[0404] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida 7: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 8,00-7,5 (2H, br), 7,43 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,98 (1H, m), 4,98 (1H, br), 3,45 (7H, m), 3,21-3,09 (5H, m), 2,04-1,45 (15H, m), 1,37 (9H, s); LC/MS: $m/z=498,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 497,7).

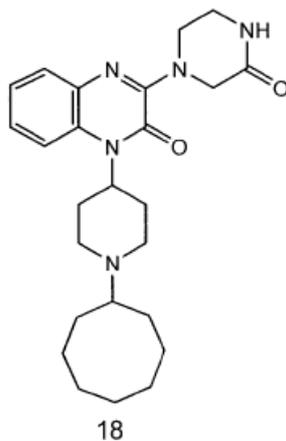


25

[0405] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **8** se preparó utilizando piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento 86%).

5 [0406] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **8**, 4-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

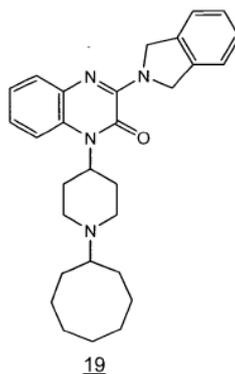
10 [0407] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **8**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,67 (1H, d, J=8Hz), 7,45 (1H, d, J=8Hz), 7,29 (1H, d, J=8Hz), 7,21 (1H, d, J=8Hz), 4,63 (1H, br), 3,75 (4H, s), 3,45 (4H, s), 2,84 (2H, m), 2,69-2,61 (3H, m), 2,39 (2H, t, J=8Hz), 1,71-1,42 (17H, m), 1,42 (9H, s); LC/MS: $m/z=524,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 523,7).



15 [0408] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **18** se preparó utilizando piperazin-2-ona (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido incoloro (rendimiento 86%).

[0409] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **18**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

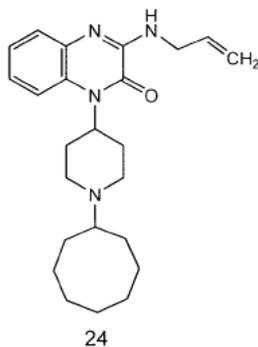
20 [0410] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **18**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8,01 (1H, s), 7,83 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=7,6Hz), 7,28 (2H, m), 4,94 (1H, br), 4,31 (2H, s), 4,02 (2H, t, J=5,2Hz), 3,41-3,58 (8H, m), 2,01-1,47 (17H, m); LC/MS: $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 437,6).



25 [0411] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **19** se preparó utilizando isoindolina (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido incoloro (rendimiento 75%).

[0412] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **19**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(isoindolin-2-il)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

30 [0413] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **19**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, DMSO): 7,62 (1H, s), 7,41 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,19 (2H, m), 5,23 (4H, br), 4,69 (1H, br), 2,87-2,28 (7H, m), 1,78-1,44 (16H, m); LC/MS: $m/z=457$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 456,6).



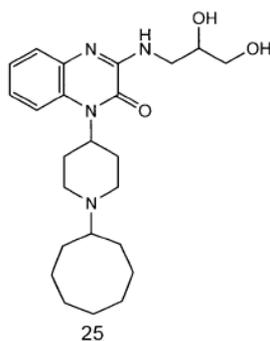
[0414] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **24** se preparó utilizando prop-2-en-1-amina (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido incoloro (rendimiento 90%).

5

[0415] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **24**, 3-(alilamino)-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10

[0416] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **24**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, DMSO): 7,65 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,18 (2H, m), 5,94 (1H, m), 5,14 (2H, m), 4,62 (1H, br), 4,01 (2H, t, J=5,4Hz), 2,85-2,31 (7H, m), 1,73-1,42 (16H, m); LC/MS: $m/z=395$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 394,6).



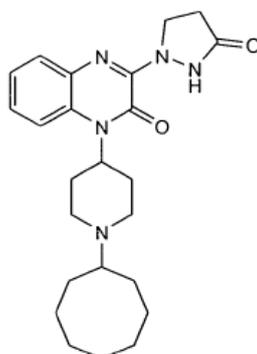
15

[0417] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **25** se preparó utilizando 3-aminopropan-1,2-diol (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido incoloro (rendimiento 77%).

[0418] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **25**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(2,3-dihidroxipropilamino)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20

[0419] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **25**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, DMSO): 7,70 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,20 (2H, m), 5,02 (1H, d, J=5,1Hz), 4,73 (1H, t, J=5,7Hz), 4,72 (1H, br), 3,71 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,44-3,33 (3H, m), 3,00-2,36 (6H, m), 1,78-1,44 (17H, m); LC/MS: $m/z=429$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 428,6).



25

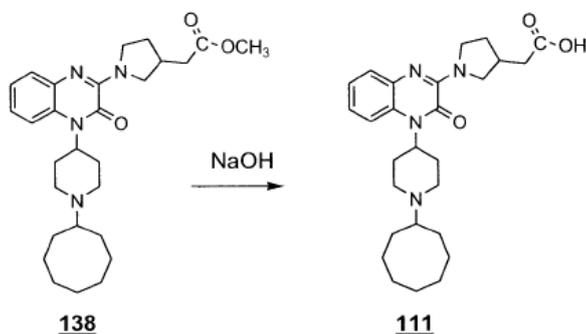
[0420] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **119** se preparó utilizando clorhidrato de pirazolidin-3-ona (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido amorfo blanco (rendimiento 59%).

[0421] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **119**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(3-oxopirazolidin-1-il)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0422] compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **119**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, CDCl_3): 7,64 (1H, br), 7,51 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7,25 (2H, m), 4,90 (1H, m), 4,44 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 2,98 (2H, m), 2,80 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 2,80 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,43 (2H, m), 1,75-1,40 (16H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,19\text{min}$): $m/z=424,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 423,3).

5.5 Ejemplo 5

[0423] De manera similar al Ejemplo 3, el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404**.



[0424] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **138** se preparó utilizando 2-(pirrolidin-3-il)acetato de metilo en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento 98%).

[0425] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **138**, 2-(1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il)acetato de metilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

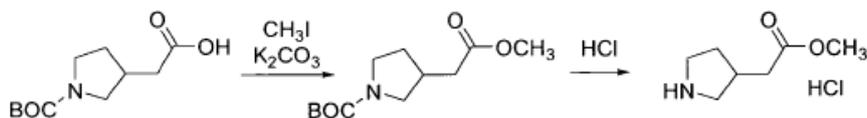
[0426] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **138**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,53 (1H, br), 7,45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,13 (2H, m), 4,90 (1H, br), 4,12 (1H, br), 4,10 (1H, br), 3,85 (1H, br), 3,71 (3H, s), 3,55 (1H, br), 2,95 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2,79 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,55-2,36 (3H, m), 2,18 (1H, m), 1,90-1,40 (18H, m); LC/MS (99%, $t_{\text{r}}=1,42\text{min}$): $m/z=481,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 480,3).

[0427] Para convertir el éster al ácido, a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **138** (115 mg, 0,239 mmol) y MeOH (4 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó NaOH 2N acuoso (0,14 mL, 0,958 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 50°C y se agitó durante 2 horas. Después de una concentración bajo presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL). La porción acuosa se neutralizó por adición de HCl 2N acuoso a una temperatura de 0°C. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc (10 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 107 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en forma de un sólido blanco (rendimiento 96%).

[0428] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111**, ácido 2-(1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-pirrolidin-3-il)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0429] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,61 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,14 (2H, m), 4,70 (1H, br), 4,40-3,40 (4H, m), 3,00 (2H, m), 2,80 (4H, m), 2,65 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,10 (1H, m), 1,85-1,40 (18H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,32\text{min}$): $m/z=467,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 466,3).

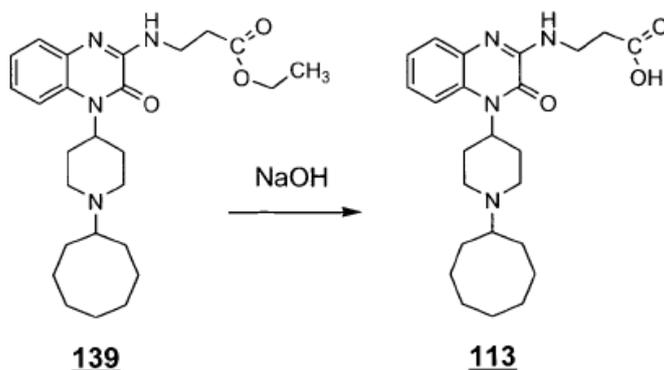
[0430] El 2-(pirrolidin-3-il)acetato de metilo se preparó de la manera siguiente:



5 **[0431]** A una suspensión de ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (500 mg, 2,18 mmol, Astatec Pharmaceutical Technology Co.) en DMF (10 mL) se adicionó yoduro de metilo (163µL, 2,62 mmol, Sigma-Aldrich) y K₂CO₃ (904 mg, 6,53 mmol). Estos ingredientes se agitaron a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora después de lo cual la mezcla de reacción se detuvo (*quenching*) con agua (20 mL), se extrajo tres veces con EtOAc (20 mL para cada extracción), se lavó dos veces con agua (20 mL para cada lavado), se lavó con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite. A una mezcla de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,18 mmol) en dioxano (10 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó HCl 4N en dioxano (10,8 mmol). Entonces la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 380 mg del clorhidrato de 2-(pirrolidin-3-il)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (rendimiento de 96% para dos etapas), cuya identidad se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

15 **[0432]** 2-(pirrolidin-3-il)acetato de metilo: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 9,70 (2H, br), 3,70 (3H, s), 3,62 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,54 (2H, d, J=8Hz), 2,26 (1H, m), 1,73 (1H, m); LC/MS (100%, t_r=0,34min): m/z=144,0 [M+H]⁺ (Calculado: 143,1).

20 **[0433]** De manera similar al Ejemplo 3, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se prepararon a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404** y a continuación se convirtieron del éster al ácido de una manera similar a la descrita anteriormente.



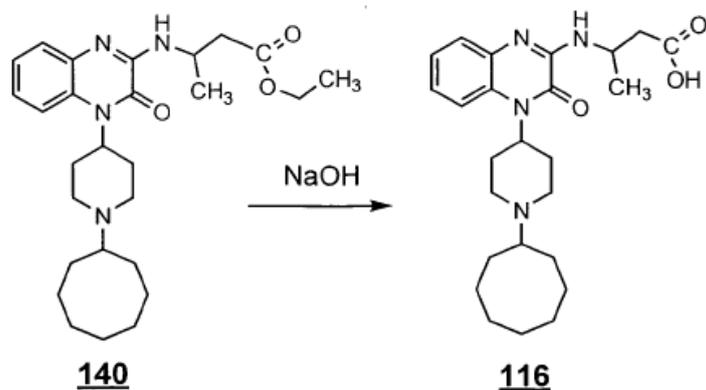
25 **[0434]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **139** se preparó utilizando 3-aminopropanoato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento >98%).

[0435] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **139**, 3-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)propanoato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

30 **[0436]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **139**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,60 (1H, br), 7,52 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,69 (1H, m), 5,00 (1H, br), 4,17 (2H, q, J=8Hz), 3,82 (2H, q, J=8Hz), 2,96 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,71 (2H, t, J=8Hz), 2,50-2,35 (3H, m), 2,01 (2H, m), 1,80-1,40 (14H, m); LC/MS (95%, t_r=1,47min): m/z=455,1 [M+H]⁺ (Calculado: 454,3).

35 **[0437]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **113**, ácido 3-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)propanoico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

40 **[0438]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **113**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,68 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,19 (1H, m), 5,00-4,30 (2H, m), 3,59 (2H, q, J=8Hz), 3,50-3,10 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=8Hz), 2,50 (2H, m), 1,80-1,40 (16H, m); LC/MS (98%, t_r=1,34min): m/z=427,2 [M+H]⁺ (Calculado: 426,3).



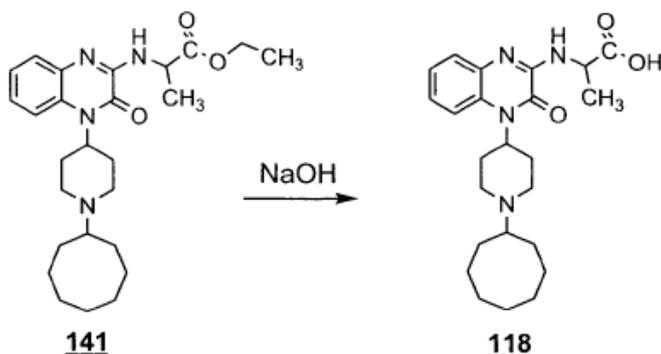
[0439] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **140** se preparó utilizando clorhidrato de 3-aminobutanoato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento 89%).

[0440] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **140**, 3-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)butanoato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0441] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **140**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,60 (1H, br), 7,52 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,00 (1H, br), 4,60 (1H, m), 4,14 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 3,20-2,30 (9H, m), 2,00-1,40 (16H, m), 1,37 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,26 (3H, t, $J=8\text{Hz}$); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,52\text{min}$): $m/z=469,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 468,3).

[0442] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **116**, ácido 3-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)butanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0443] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **116**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,60 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,06 (2H, m), 5,70-5,00 (2H, m), 4,55 (1H, m), 3,40-3,20 (3H, m), 3,02 (2H, m), 2,80-2,60 (4H, m), 1,96 (2H, m), 1,80-1,38 (14H, m), 1,41 (3H, d, $J=8\text{Hz}$); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,47\text{min}$): $m/z=441,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 440,3).



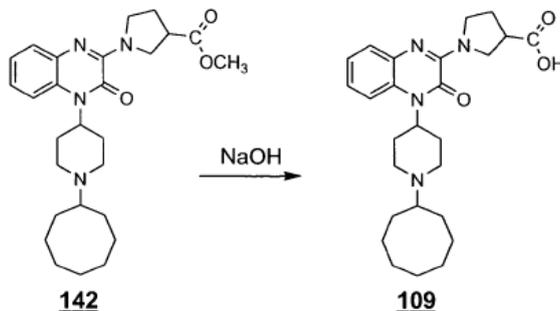
[0444] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **141** se preparó utilizando clorhidrato de 2-aminopropanoato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento 92%).

[0445] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **141**, 2-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)propanoato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0446] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **141**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,60 (1H, br), 7,50 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,75 (1H, m), 4,23 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 2,97 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,43 (2H, m), 1,85-1,40 (16H, m), 1,56 (3H, d, $J=4\text{Hz}$), 1,29 (3H, t, $J=8\text{Hz}$); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,55\text{min}$): $m/z=455,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 454,3).

[0447] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **118**, ácido 2-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)propanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0448] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **118**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,77 (1H, m), 7,50 (1H, d, J=8Hz), 7,39 (1H, m), 7,19 (2H, m), 4,80 (1H, br), 4,39 (1H, m), 3,20-2,85 (7H, m), 2,00-1,40 (16H, m), 1,44 (3H, d, J=8Hz); LC/MS (100%, t_{r} =1,54min): m/z =427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 426,3).



5

[0449] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **142** se preparó utilizando clorhidrato de pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol (rendimiento 71%).

10 [0450] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **142**, 1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

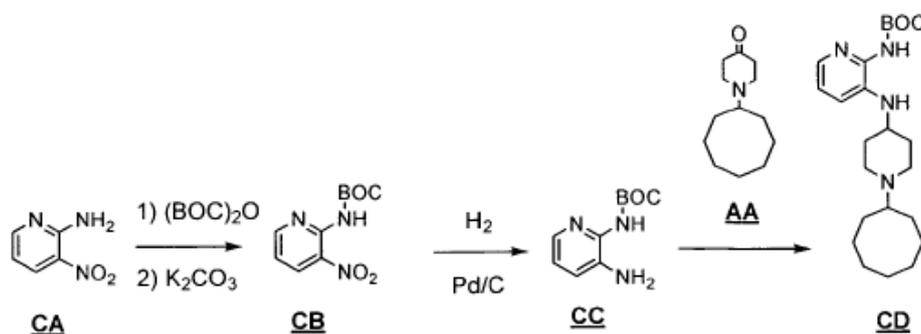
15 [0451] compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **142**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,55 (1H, br), 7,50 (1H, d, J=8Hz), 7,14 (2H, m), 4,90 (1H, br), 4,30-3,90 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,13 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,79 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,90-1,40 (18H, m); LC/MS (98%, t_{r} =1,46min): m/z =467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 466,3).

20 [0452] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **109**, ácido 1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

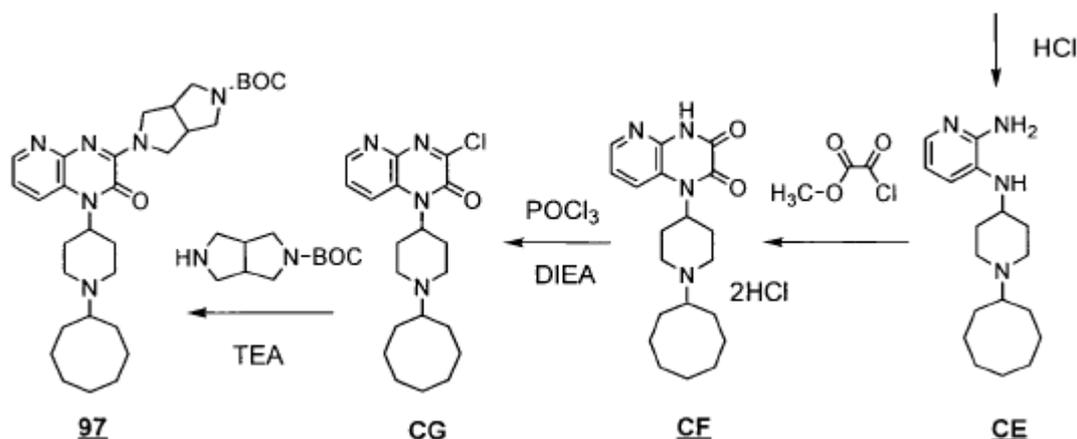
[0453] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **109**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,76 (1H, br), 7,36 (1H, m), 7,16 (2H, m), 4,90 (1H, br), 4,20-3,70 (4H, m), 3,60-2,90 (8H, m), 2,20-1,90 (4H, m), 1,80-1,40 (14H, m); LC/MS (100%, t_{r} =1,38min): m/z =453,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 452,3).

25 5.6 Ejemplo 6

[0454]



30



5 **[0455]** Una mezcla del compuesto de Fórmula **CA** (3-nitropiridin-2-amina, 1,39 g, 10 mmol, Sigma-Aldrich), (BOC)₂O (20 mmol), y DMAP (cantidad catalítica, Sigma-Aldrich) en THF (28 mL) se agitó a 90°C durante 1 hora. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C y de detener la reacción (*quenching*) con agua (10 mL), la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida. A una temperatura de aproximadamente 25°C, el aceite amarillo resultante se mezcló con MeOH (33 mL) y a continuación se adicionó a K₂CO₃ (30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó HCl 2N acuoso (10 mL) y el pH se ajustó para estar dentro del intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 8. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 10%:90% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para proporcionar el compuesto de Fórmula **CB** en forma de un sólido amarillo (rendimiento 91%).

15 **[0456]** La identidad del compuesto de Fórmula **CB**, 3-nitropiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

20 **[0457]** Compuesto **CB**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, CDCl₃): 9,59 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J=4,5, 1,5Hz), 8,5 (1H, dd, J=8,4, 1,5Hz), 7,14 (1H, dd, J=8,4, 4,8Hz), 1,56 (9H, s).

25 **[0458]** Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **CB** (2,11 g, 9,07 mmol), 10% paladio sobre carbono (210 mg, Sigma-Aldrich), y MeOH (35 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 16 horas. Después de filtrar el Pd/C, la mezcla se lavó con EtOAc y MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se suspendió con n-hexano:éter dietílico 3:2 el cual se filtró y se lavó con n-hexano para proporcionar el compuesto de Fórmula **CC** en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 87%).

30 **[0459]** La identidad del compuesto de Fórmula **CC**, 3-aminopiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0460] Compuesto **CC**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,76 (1H, d, J=1,5Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,4, 1,5Hz), 6,99 (1H, dd, J=8,4, 4,8Hz), 1,52 (9H, s).

35 **[0461]** Una mezcla del compuesto de Fórmula **CC** (710 mg, 3,4 mmol), el compuesto de Fórmula **AA** (5,1 mmol), NaBH(OAc)₃ (10,2 mmol) y AcOH (5,1 mmol) en CHCl₃ (18 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 16 horas. Después de detener la mezcla (*quenching*) con solución de NaHCO₃ saturado, la mezcla se extrajo con CHCl₃, se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió con una columna amino-gel de sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 5%:95% a EtOAc:n-hexano 20%:80% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para proporcionar el compuesto de Fórmula **CD** en forma de un sólido incoloro (rendimiento 63%).

[0462] La identidad del compuesto de Fórmula **CD**, 3-(1-ciclooctilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

45 **[0463]** Compuesto **CD**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 8,59 (1H, s), 7,60 (1H, t, J=4Hz), 7,01 (2H, d), 4,67 (1H, d, J=8Hz), 3,25 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,35-2,30 (2H, m), 1,88-1,85 (2H, m), 1,69-1,60 (2H, m), 1,56-1,32 (25H, m).

[0464] A una suspensión del compuesto de Fórmula **CD** (317 mg, 0,79 mmol) en EtOAc (5 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó HCl 4N en EtOAc (7,9 mmol) la cual se agitó a aproximadamente 25°C durante 1

hora y a continuación durante 3 horas más a 50°C. Después de la neutralización con amoníaco acuoso al 28%, el pH se ajustó para estar dentro del intervalo de aproximadamente 13 a aproximadamente 14. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 237 mg del compuesto de Fórmula **CE** en forma de un sólido marrón (rendimiento >98%).

[0465] La identidad del compuesto de Fórmula **CE**, N³-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)piridin-2,3-diamina, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0466] Compuesto **CE**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,80 (1H, d, J=4Hz), 7,66 (1H, s), 6,39 (1H, d, J=4Hz), 4,12 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,68-2,61 (6H, m), 2,43 (2H, m), 1,92-1,48 (24H, m).

[0467] A una mezcla del compuesto de Fórmula **CE** (168 mg, 0,79 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0°C se adicionó gota a gota durante 10 minutos 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,79 mmol, Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ (3 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después de detener la mezcla (*quenching*) con solución saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrajo tres veces con CHCl₃. A continuación, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida. A una temperatura de aproximadamente 25°C, el aceite resultante se mezcló con etanol (4 mL) y la mezcla entonces se adicionó a metóxido de sodio (1,09 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. Después de una concentración bajo presión reducida, al aceite resultante se adicionó agua (0,5 mL) y HCl 2N (1 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua:MeOH 90%:10%, y se secó bajo presión reducida a 60°C durante 12 horas para proporcionar el diclorhidrato del compuesto de Fórmula **CF** en forma de un sólido incoloro.

[0468] La identidad del compuesto de Fórmula **CF**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-2,3(1*H*,4*H*)-diona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0469] Compuesto **CF**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-*d*₆): 12,39 (1H, s), 9,8 (1H, br), 8,27 (1H, m), 8,14 (1H, d, J=4,5Hz), 7,21 (1H, dd, J=4,5, 8,1Hz), 4,91 (1H, m), 3,45-3,3 (6H, m), 2,99 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,58-1,46 (11H, m); LC/MS: *m/z*=357 [M+H]⁺ (Calculado: 356,5).

[0470] Cloruro de fosforilo (1,85 mmol, Sigma-Aldrich) se adicionó a una suspensión del compuesto de Fórmula **CF** (220 mg, 0,62 mmol) y DIEA (1,85 mmol, Sigma-Aldrich) en tolueno (6 mL) y DMF (1 mL) a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100°C durante 45 minutos. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C y detener la mezcla (*quenching*) con agua, la mezcla se extrajo tres veces con CHCl₃/agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 187 mg del compuesto de Fórmula **CG** en forma de un sólido marrón (rendimiento 81%).

[0471] La identidad del compuesto de Fórmula **CG**, 3-cloro-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando LC/MS.

[0472] Compuesto **CG**: LC/MS: *m/z*=375 [M+H]⁺ (Calculado: 374,2).

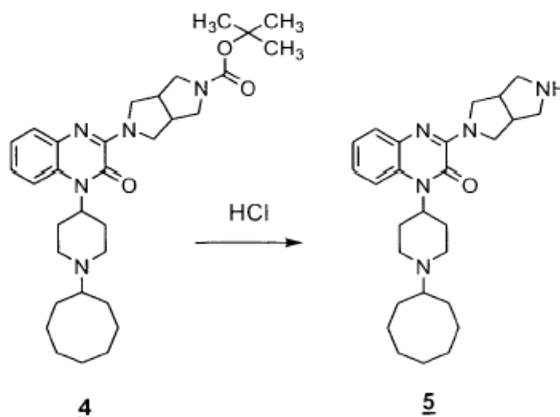
[0473] TEA (0,21 mmol) y hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,21 mmol) se adicionaron a una suspensión del compuesto de Fórmula **CG** (80 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (3 mL) a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C y detener (*quenching*) con agua (3 mL), la mezcla se extrajo tres veces con CHCl₃/agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró 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:MeOH 97%:3% a CHCl₃:MeOH 90%:10% para proporcionar 68 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **97** en forma de un sólido amarillo amorfo (rendimiento 62%).

[0474] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **97**, 5-(1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0475] compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **97**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 8,33 (1H, d, J=4,8Hz), 7,87 (1H, m), 7,04 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,96 (4H, m), 2,66 (2H, m), 2,41 (2H, m), 1,75-1,44 (26H, m).

5.7 Ejemplo 7

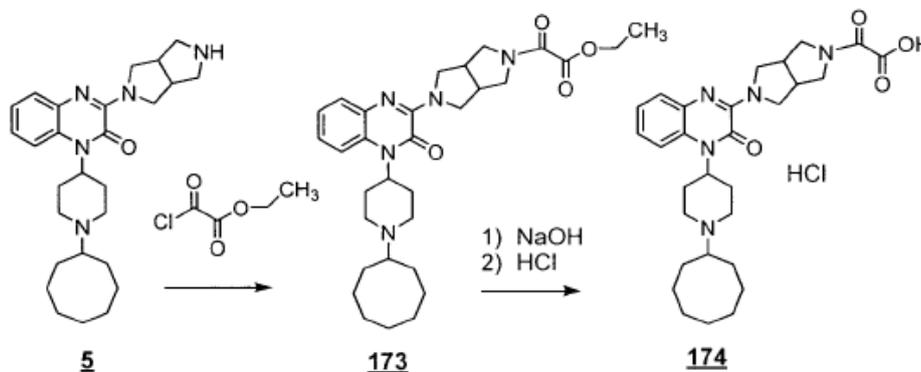
[0476]



[0477] A una suspensión del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** (120 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y MeOH (1 mL) se adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (2 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico (3 mL), y se secó bajo presión reducida a 70°C para proporcionar 123 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en forma de un sólido incoloro (rendimiento >98%).

[0478] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0479] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 9,67-9,54 (3H, br), 7,91 (1H, br), 7,53 (1H, s), 7,22 (2H, m), 5,03 (1H, br), 4,50-3,90 (12H, m), 3,41-3,00 (6H, m), 2,07 (2H, m), 1,89-1,43 (13H, m); LC/MS: *m/z*=450,1 [M+H]⁺ (Calculado: 449,6).



[0480] A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** (180 mg, 0,328 mmol) y CH₂Cl₂ (4 mL) a 0°C se adicionó piridina (93 μL, 1,148 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (92 μL, 0,820 mmol, Sigma-Aldrich). Después de calentarse a una temperatura de aproximadamente 25°C la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y a continuación se extrajo tres veces con CHCl₃ (10 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatógrafió con una columna amino-gel de sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 10%:90% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para proporcionar 89 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **173** en forma de sólido amorfo blanco (rendimiento 47%).

[0481] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **173**, 2-(5-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)-2-oxoacetato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y MS.

[0482] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **173**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,46 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,18 (2H, m), 5,20 (1H, br), 4,31 (2H, q, J=8,0Hz), 4,20 (2H, m), 3,95-3,85 (4H, m), 3,70-3,50 (4H, m), 3,00 (2H, m), 2,40-1,90 (5H, m), 1,90-1,45 (18H, m), 1,39 (3H, t, J=8,0Hz); MS: *m/z*=576 [M+H]⁺ (Calculado: 575,3).

[0483] A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **173** (85 mg, 0,148 mmol) en MeOH (4 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó NaOH 2N acuoso (0,15 mL, 0,295 mmol). La mezcla de

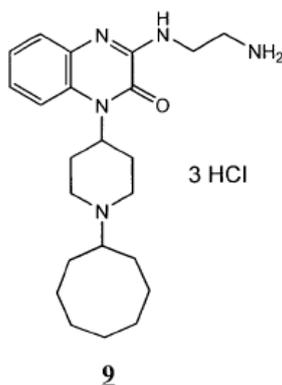
5 reacción se agitó durante 2 horas a una temperatura de aproximadamente 25°C. Después de una concentración bajo presión reducida, la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (5 mL). La porción acuosa se neutralizó adicionando un primer tratamiento de HCl 2N acuoso a una temperatura de 0°C. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con CHCl₃ (10 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Al sólido se adicionó agua (2 mL) y a continuación un segundo tratamiento de HCl 2N acuoso (1 mL). A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 77 mg del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** (rendimiento 89%).

10 **[0484]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174**, ácido 2-(5-(4-(1-ciclooctil-piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxoacético, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

15 **[0485]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 10,62 (0,9H, m), 9,84 (0,1H, m), 7,83 (0,9H, m), 7,72 (0,1H, m), 7,60 (1H, m), 7,28 (2H, m), 5,86 (1H, m), 4,40-4,00 (6H, m), 3,90-3,35 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,97 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,40-1,30 (20H, m); LC/MS (100%, t_r=1,45min): m/z=548 [M+H]⁺ (Calculado: 547,3).

20 5.8 Ejemplo 8

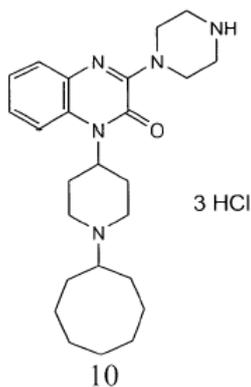
[0486] De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.



25 **[0487]** El trichlorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **9** se preparó utilizando el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **7** en lugar del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** (rendimiento 90%).

30 **[0488]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **9**, 3-(2-aminoetilamino)-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

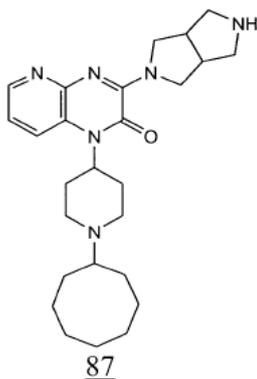
35 **[0489]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **9**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 8,10-7,80 (4H, br), 7,50 (1H, s), 7,25 (2H, m), 5,00 (1H, br), 3,68 (2H, d, J=4Hz), 3,43-3,39 (5H, m), 3,19-3,08 (4H, m), 2,06 (2H, s), 1,99-1,19 (15H, m); LC/MS: m/z=398,1 [M+H]⁺ (Calculado: 397,6).



[0490] El triclóridrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **10** se preparó utilizando el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **8** en lugar del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** (rendimiento 98%).

[0491] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **10**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(piperazin-1-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

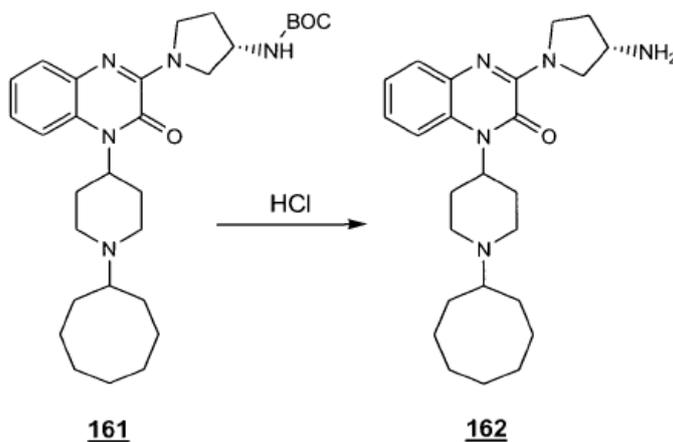
[0492] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **10**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 9,53 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=4Hz), 7,33-7,26 (2H, m), 5,39 (1H, br), 4,04 (4H, s), 3,42-3,35 (5H, m), 3,20 (4H, s), 1,99 (2H, s), 1,73-1,43 (15H, m); LC/MS: *m/z*=424,1 [M+H]⁺ (Calculado: 423,6).



[0493] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **87** se preparó utilizando compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **97** en lugar del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** (rendimiento 82%).

[0494] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **87**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0495] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **87**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 10,0 (1H, m), 9,58 (1H, m), 8,89 (1H, br), 8,26 (1H, d, J=5,2Hz), 7,44 (1H, m), 5,15 (1H, br), 4,42-4,36 (3H, m), 3,95-3,88 (3H, m), 3,56-3,02 (11H, m), 2,08-1,44 (16H, m); LC/MS: *m/z*=451 [M+H]⁺ (Calculado: 450,6).



[0496] De manera similar al Ejemplo 3, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **161**, 1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo, se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404** utilizando pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 2-aminoetanol. A continuación, de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **162** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **161** (rendimiento 98% para dos etapas).

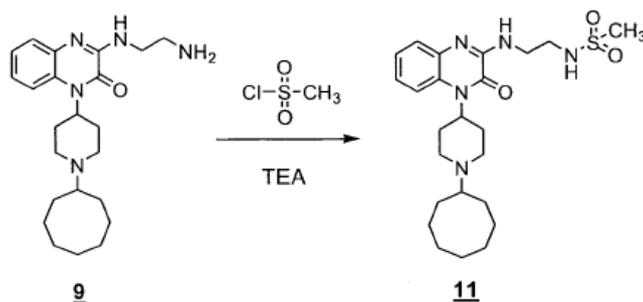
[0497] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **162**, (*S*)-3-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0498] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **162**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,64 (1H, br), 7,41 (1H, br), 7,14 (2H, m), 4,08 (2H, m), 3,93 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,02 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2,91 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,14 (1H, m), 1,90-1,45 (18H, m); LC/MS (99%, $t_{\text{r}}=0,58\text{min}$): $m/z=424,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 423,3).

5

5.9 Ejemplo 9

[0499]



10

[0500] TEA (0,316 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,087 mmol, Sigma-Aldrich) se adicionaron a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **9** (40 mg, 0,079 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas. A continuación, se adicionó una porción adicional de cloruro de metanosulfonilo (0,174 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 7 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C , la mezcla se extrajo tres veces con CHCl_3 /agua, se secó (MgSO_4), y 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 desde CHCl_3 : MeOH 95%:5% a CHCl_3 : MeOH 90%:10% para proporcionar 27 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **11** en forma de sólido incoloro (rendimiento 73%).

15

20

[0501] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **11**, *N*-(2-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etil)metano-sulfonamida, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

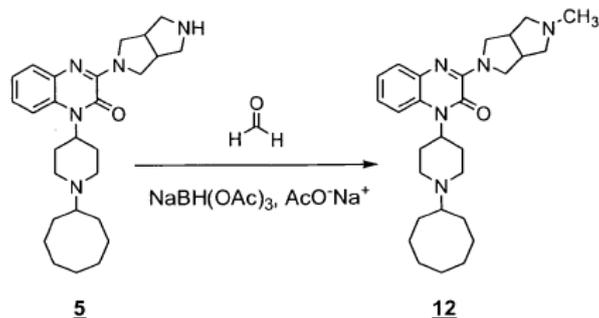
[0502] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **11**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,68 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,25-7,15 (2H, m), 3,53 (2H, t), 3,23 (2H, m), 2,93 (3H, s), 2,85-2,55 (4H, m), 2,45-2,30 (5H, m), 1,80-1,40 (14H, m); LC/MS (100%): $m/z=476,7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 476,1).

25

5.10 Ejemplo 10

30

[0503]



35

[0504] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** (100 mg, 0,18 mmol), formaldehído al 39% (0,27 mmol, Sigma-Aldrich), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,54 mmol), y acetato de sodio (0,54 mmol, Sigma-Aldrich) se adicionaron a CHCl_3 (5 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 horas. Después de detener la reacción (*quenching*) con solución saturada de NaHCO_3 , la mezcla se extrajo con CHCl_3 /agua. A continuación, la fracción orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió con una columna amino-gel de sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde EtOAc :*n*-hexano 30%:70% a EtOAc :*n*-hexano 70%:30% para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **12** en forma de sólido incoloro (rendimiento 75%).

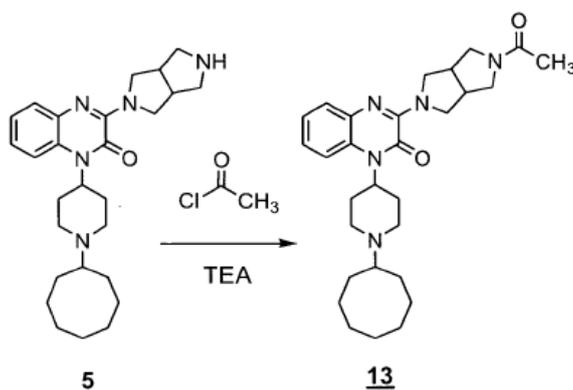
40

[0505] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **12**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

[0506] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **12**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,61 (1H, d, J=8Hz), 7,36 (1H, t, J=4Hz), 7,19-7,13 (2H, m), 4,66 (1H, br), 3,96 (3H, s), 3,78 (3H, m), 2,95-2,54 (10H, m), 2,22 (3H, s), 1,74-1,43 (17H, m); LC/MS: $m/z=464,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 463,7).

5.11 Ejemplo 11

[0507]



10

[0508] TEA (0,9 mmol) y cloruro de acetilo (0,27 mmol, Sigma-Aldrich) se adicionaron a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** (100 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C . La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de calentarse a una temperatura de aproximadamente 25°C , la mezcla se extrajo tres veces con CHCl_3 /agua, se secó (MgSO_4), y 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 desde CHCl_3 :MeOH 97%:3% a CHCl_3 :MeOH 90%:10% a CHCl_3 :MeOH 85%:15% para proporcionar 64 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **13** en forma de sólido incoloro (rendimiento 73%).

15

20

[0509] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **13**, 3-(5-acetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

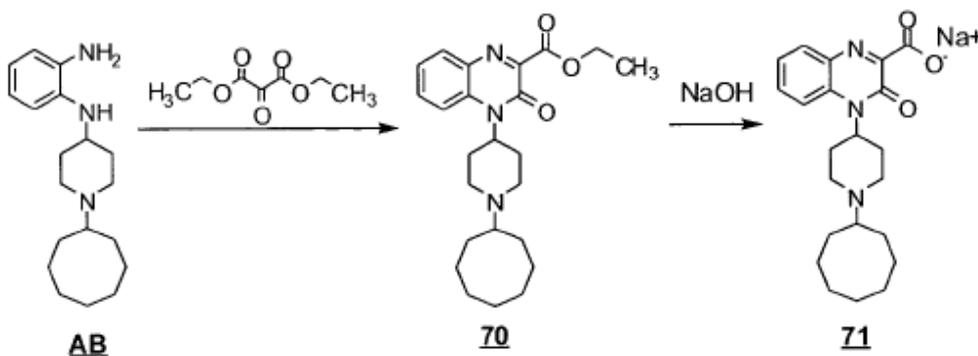
25

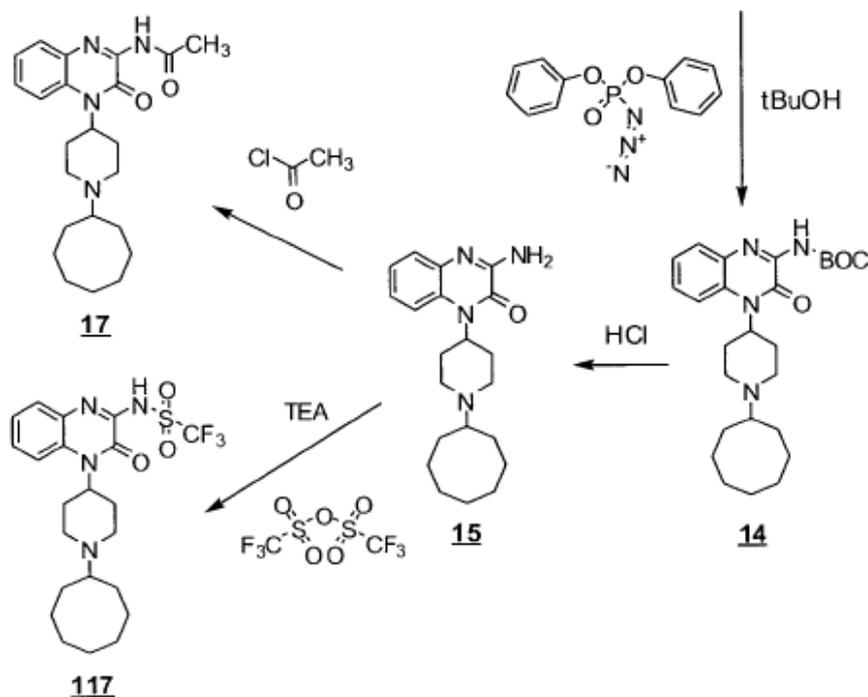
[0510] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **13**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,58 (1H, d, J=8Hz), 7,35 (1H, t, J=4Hz), 7,18-7,13 (2H, m), 4,61 (1H, br), 4,03 (1H, br), 3,68 (2H, dd, J=4Hz), 3,54 (1H, dd, J=4Hz), 3,40 (1H, m), 3,24 (1H, m), 2,99-2,40 (7H, m), 2,38 (2H, t, J=12Hz), 1,93-1,43 (17H, m); LC/MS: $m/z=492,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 491,7).

30

5.12 Ejemplo 12

[0511]



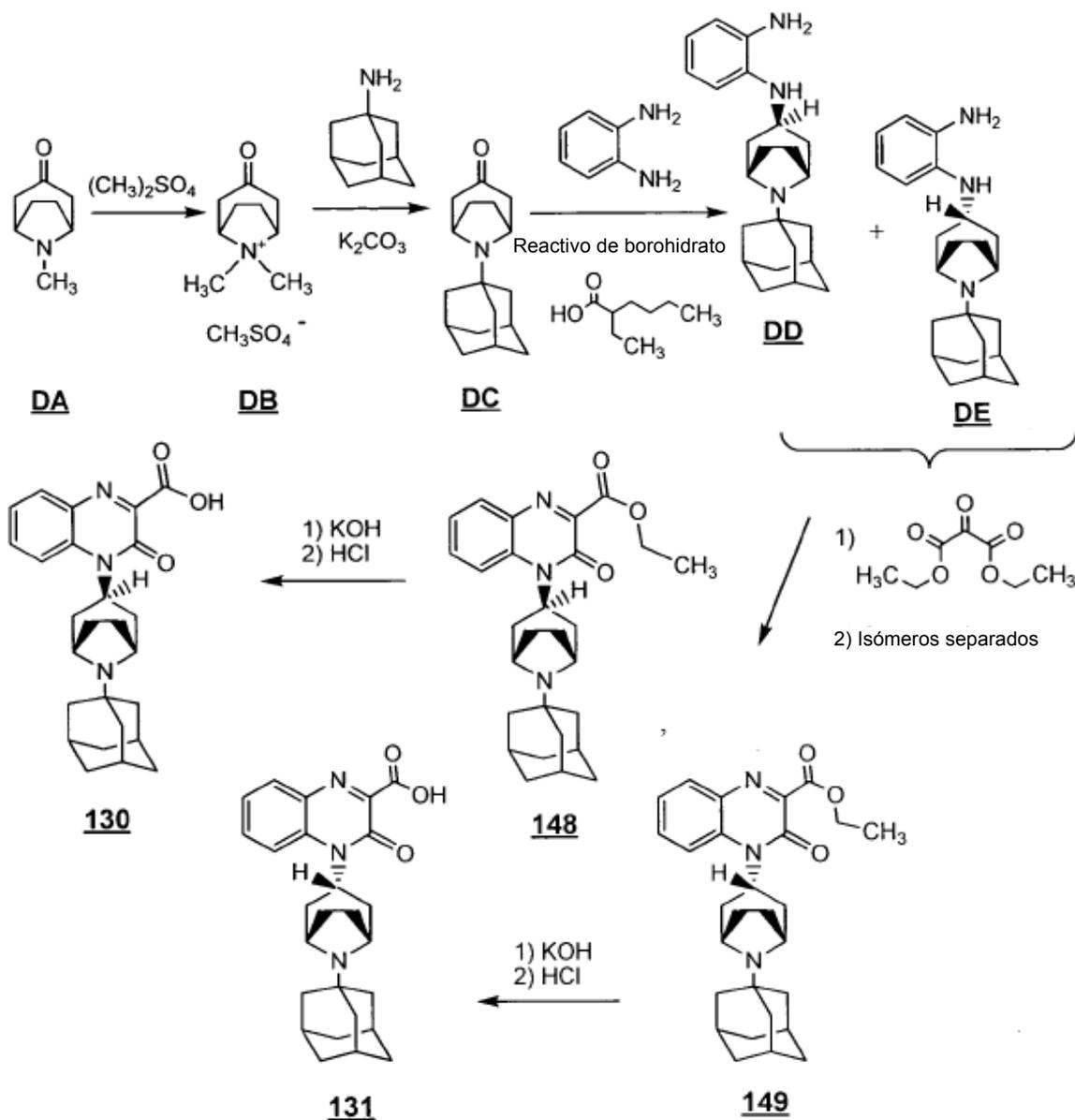


- 5
10
15
20
25
30
35
- [0512]** 2-Oxomalonato de dietilo (5 mmol, Sigma-Aldrich) se adicionó gota a gota a una suspensión del compuesto de Fórmula **AB** (1507 mg, 5 mmol) en tolueno (15 mL) a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 130°C durante 4 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C y de concentrarse bajo presión reducida, se obtuvo un aceite rojo. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl₃:MeOH 99%:1% a CHCl₃:MeOH 95%:5% para proporcionar un sólido rojo 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 1100 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** en forma de sólido incoloro (rendimiento 53%).
- [0513]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- [0514]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO): 7,95 (1H, d, J=8,7Hz), 7,87 (1H, dd, J=7,8, 1,8Hz), 7,31 (1H, t, J=7,2Hz), 7,44 (1H, t, J=6,9Hz), 4,78 (1H, br), 4,37 (2H, d, J=7,2Hz), 2,85 (2H, m), 2,60-2,34 (5H, m), 1,70-1,42 (16H, m), 1,32 (3H, t, J=7,2Hz); LC/MS: m/z=412 [M+H]⁺ (Calculado: 411,5).
- [0515]** A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** (104 mg, 0,25 mmol) en etanol a 25°C se adicionó NaOH 2N (0,25 mmol). La mezcla de reacción que resulta se agitó a 50°C durante 90 minutos. Después de una concentración bajo presión reducida, el sólido amarillo resultante se secó bajo presión reducida a 80°C durante 12 horas para proporcionar 100 mg de la sal de sodio del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71** en forma de sólido amarillo (rendimiento >98%).
- [0516]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- [0517]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO): 7,76 (1H, d, J=8,4Hz), 7,64 (1H, dd, J=7,8, 1,5Hz), 7,48 (1H, t, J=8,4Hz), 7,28 (1H, t, J=7,5Hz), 4,67 (1H, br), 2,87-2,34 (7H, m), 1,71-1,42 (16H, m); LC/MS: m/z=384 [M+H]⁺ (Calculado: 383,5).
- [0518]** A una mezcla de la sal de sodio del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71** (120 mg, 0,3 mmol) en *tert*-BuOH (es decir 2-metilpropan-2-ol) a 25°C se adicionó azida de difenilfosforilo ("DPPA", 1,2 mmol, Sigma-Aldrich). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 100°C y se agitó durante 3,5 horas. Después de enfriarse a aproximadamente 25°C y detener la reacción (*quenching*) con solución de NaHCO₃ saturado, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc/agua, se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl₃:MeOH 99%:1% a CHCl₃:MeOH 95%:5% para proporcionar 124 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **14** en forma de sólido amarillo pálido amorfo (rendimiento 91%).

- [0519]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **14**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.
- 5 **[0520]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **14**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, DMSO): 8,84 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,7Hz), 7,60 (1H, d, J=7,8Hz), 7,47 (1H, t, J=7,9Hz), 7,34 (1H, t, J=7,2Hz), 4,69 (1H, br), 2,83-2,42 (8H, m), 1,71-1,43 (24H, m); LC/MS: $m/z=455,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 454,6).
- 10 **[0521]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **14** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7 (rendimiento 84%).
- 15 **[0522]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15**, 3-amino-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.
- 20 **[0523]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,65 (1H, d, J=8Hz), 7,33 (1H, m), 7,19 (2H, m), 7,01 (2H, br), 4,72 (1H, br), 4,04 (4H, s), 2,85 (2H, d, J=12Hz), 2,69-2,50 (3H, m), 2,40 (2H, m), 1,71-1,43 (16H, m); LC/MS: $m/z=355,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 354,5).
- 25 **[0524]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **17** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15** de manera similar al Ejemplo 11 (rendimiento 78%).
- 30 **[0525]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **17**, *N*-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)acetamida, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.
- 35 **[0526]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **17**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, DMSO): 9,65 (1H, s), 7,90 (1H, br), 7,63 (1H, d, J=6,3Hz), 7,49 (1H, t, J=8,4Hz), 7,35 (1H, t, J=7,5Hz), 4,78 (1H, br), 3,25-2,52 (6H, m), 2,37 (3H, s), 1,90-1,42 (17H, m); LC/MS: $m/z=397$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 396,5).
- 40 **[0527]** A una temperatura de 0°C , se adicionaron anhídrido trifluorometanosulfónico (41,4 μL , 0,246 mmol, Sigma-Aldrich) y TEA (86,2 μL , 0,615 mmol) a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15** (80 mg, 0,205 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL). Después de calentarla a una temperatura de aproximadamente 25°C , la mezcla de reacción se agitó durante 5,5 horas. Después de enfriarse a 0°C , la mezcla se detuvo (*quenching*) con NaHCO_3 acuoso saturado (5 mL) y se extrajo tres veces con CHCl_3 (5 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se trituró con MeOH, se filtró, se enjuagó con MeOH, y se recogió para proporcionar 36 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **117** en forma de sólido blanco (rendimiento 36%).
- 45 **[0528]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **117**, *N*-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.
- [0529]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **117**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 9,10 (1H, br), 7,68 (1H, d, J=8Hz), 7,35 (1H, d, J=8Hz), 7,24 (1H, t, J=8Hz), 7,17 (1H, t, J=8Hz), 4,90 (1H, m), 3,50-3,30 (3H, m), 3,10 (2H, m), 2,00-1,40 (18H, m); LC/MS: (100%, $t_{\text{r}}=1,91\text{min}$): $m/z=487,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 486,2).

5.13 Ejemplo 13

[0530]



5 **[0531]** Una mezcla del compuesto de Fórmula **DA** (tropinona, 200g, 1,438mol, Sigma-Aldrich) y acetona (1L) se enfrió a 0°C . Se adicionó sulfato de dimetilo (143 mL, 1,5098 mol, Sigma-Aldrich) gota a gota durante 30 minutos y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas, y a continuación se filtró. La torta de filtración se secó bajo presión reducida durante 18 horas para proporcionar 380 g de un compuesto de Fórmula **DB** en forma de sólido blanco (rendimiento $>98\%$).

10 **[0532]** La identidad del compuesto de Fórmula **DB**, sal de dimetilsulfato de tropinona, se confirmó utilizando ^1H NMR.

15 **[0533]** Compuesto **DB**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 4,14 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,32 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,55-2,40 (4H, m), 1,96 (2H, m).

20 **[0534]** Una mezcla del compuesto de Fórmula **DB** (40g, 150,8 mmol) y agua (70 mL) se adicionó gota a gota a una mezcla en ebullición de 1-adamantilamina (22,8 g, 150,8 mmol, Sigma-Aldrich) en etanol (250 mL) que contenía K_2CO_3 (2,1 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas adicionales y a continuación se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se fraccionó entre EtOAc (500 mL) y solución de K_2CO_3 1M (500 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), y se evaporaron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un

aceite marrón. La cromatografía *flash* del aceite con una columna de gel de sílice eluida con hexanos:EtOAc 3:10 proporcionó 5,0 g de un compuesto de Fórmula **DC** en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento 13%).

5 **[0535]** La identidad del compuesto de Fórmula **DC**, 8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[0536] Compuesto **DC**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 3,96 (2H, m), 2,50 (2H, dd, $J=16,0$, 4,5Hz), 2,27 (2H, dd, $J=16$, 1,7Hz), 2,07 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,71-1,56 (15H, m).

10 **[0537]** Tetrahidroborato de sodio (9,46 g, 250 mmol, Sigma-Aldrich) se suspendió en CH_2Cl_2 seco (500 mL). Se adicionó ácido 2-etilhexanoico (126,2 g, 875 mmol, Sigma-Aldrich) y la mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 16 horas. El reactivo de borohidrato resultante, del cual se cree que comprende tris(2-etilhexanoiloxi)hidroborato de sodio y se supone que tiene una molaridad de 0,5 M, se reservó para usarlo posteriormente.

15 **[0538]** A una mezcla del compuesto de Fórmula **DC** (5,2 g, 20,05 mmol), 1,2-fenilendiamina (4,34 g, 40,1 mmol), y CH_2Cl_2 (50 mL) se adicionó ácido 2-etilhexanoico (5,2 mL, 20,05 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se enfrió a 0°C con agitación. Se adicionó el reactivo de borohidruro (0,5M, 120,3 mL, 60,15 mmol), previamente preparado tal como se ha descrito anteriormente, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla se fraccionó entre EtOAc (400 mL) y carbonato de sodio 2M (400 mL). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. La cromatografía *flash* del residuo con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos 1:1 seguida por elución con EtOAc:hexanos:MeOH:amoníaco 100:100:10:1 proporcionó 5 g de los compuestos de Fórmula **DD** y **DE** en forma de una mezcla aproximadamente 2:1 de isómeros *endo:exo* (**DD:DE**) (rendimiento 71%).

25 **[0539]** La identidad del compuesto de mezcla isomérica de Fórmula **DD:DE**, *N*-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^1H NMR.

30 **[0540]** Compuestos **DD:DE**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, COCl_2): 6,82-6,50 (4H[isómero 1+2], m), 3,90-3,60 (3H[isómero 1+2], m), 2,55-1,96 (11H[isómero 1+2], m), 1,87-1,52 (15H[isómero 1+2], m).

35 **[0541]** La mezcla anterior **DD:DE** (5,0 g, 14,22 mmol) y 2-oxomalonato de dietilo (3,25 mL, 21,3 mmol, Sigma-Aldrich) se disolvió en tolueno seco (100 mL). Se adicionaron tamices moleculares en polvo de 4Å (5 g) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 7 horas. La mezcla se enfrió y a continuación se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. La cromatografía *flash* del residuo en una columna de gel de sílice eluida con hexanos:EtOAc 3:1 proporcionó dos fracciones - una fracción 1 menos polar y una fracción 2 más polar. La fracción 1 menos polar se trituró con éter dietílico (25 mL) para proporcionar 930 mg de un sólido amarillo. La LC/MS demostró que este material es una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148**, el isómero *endo*, y el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149**, el isómero *exo*. La fracción 2 más polar también se trituró con éter dietílico (50 mL) para proporcionar 1,4 g del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149** en forma de sólido blanco.

45 **[0542]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149**, éster etílico del ácido *exo*-4-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-di-hidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó por experimentos de NMR espectroscopía de mejora nuclear Overhauser ("NOESY") y MS.

50 **[0543]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8,37 (1H, bm), 7,91 (1H, dd, $J=8,10$, 1,56Hz), 7,59 (1H, dt, 7,24, 1,59Hz), 7,34 (1H, dt, $J=8,04$, 0,84Hz), 5,91 (1H, m), 4,51 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,94 (2H, m), 2,61(2H, dt, $J=11,49$, 8,30Hz), 2,09 (3H, m), 1,85-1,55 (19H, m), 1,44 (3H, t, $J=7,13$ Hz); MS: $m/z=462,3$ $[\text{M}+1]^+$ (Calculado: 462,3).

55 **[0544]** La fracción 1 se cromatografió de nuevo en una columna de gel de sílice eluida con hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco 300:30:1:0.1 proporcionando 440 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148** en forma de sólido amarillo pálido.

[0545] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148**, éster etílico del ácido *endo*-4-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-di-hidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó por NMR NOESY y MS.

60 **[0546]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,92 (1H, dd, $J=8,02$, 1,49Hz), 7,61 (1H, t, $J=8,15$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=8,15$ Hz), 7,34 91H, dt, $J=8,15$, 1,49Hz), 4,51 (2H, q, $J=4,0$ Hz), 3,87 (1H, m), 2,22 (2H, m), 2,05 (4H, m), 1,83 (4H, m), 1,72-1,53 (15H, m), 1,44 (3H, t, $J=4,0$ Hz); MS: $m/z=462,3$ $[\text{M}+1]^+$ (Calculado: 462,3).

[0547] A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148** (440 mg, 0,95 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL) se adicionó hidróxido de potasio (220 mg, 3,8 mmol) en agua (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. La TLC mostró que la reacción no se había completado después de este tiempo de manera que se añadió MeOH adicional (5 mL) para formar una solución homogénea y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante unas 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se suspendió en agua (50 mL) y, utilizando un medidor de pH, lentamente se acidificó a pH 5,5 con HCl 1M. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona (50 mL) y se secó bajo presión reducida a 70°C durante 18 horas para proporcionar 315 mg de un sólido blanco (rendimiento 78%). Este sólido (200 mg) se suspendió en éter dietílico (5 mL) y se adicionó HCl 1M (1 mL). La mezcla resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora y a continuación se filtró. La torta de filtración se secó bajo presión reducida a 70°C durante 18 horas para proporcionar 208 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **130** en forma de sólido amarillo pálido.

[0548] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **130**, clorhidrato del ácido *endo*-4-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico se confirmó utilizando ¹H NMR y MS.

[0549] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **130**: ¹H NMR: δ_H (500MHz, CD₃OD+DCI): 8,16 (1H, d, J=8,61Hz), 7,99 (1H, dd, J=6,87, 1,16Hz), 7,82 (1H, dt, J=8,61, 1,16Hz), 7,53 (1H, t, J=7,76Hz), 6,15 (1H, m), 4,54 (2H, m), 2,96 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,37-2,25 (13H, m), 1,81-1,74 (6H, m); MS: m/z=434,5 [M+1]⁺ (Calculado: 434,2).

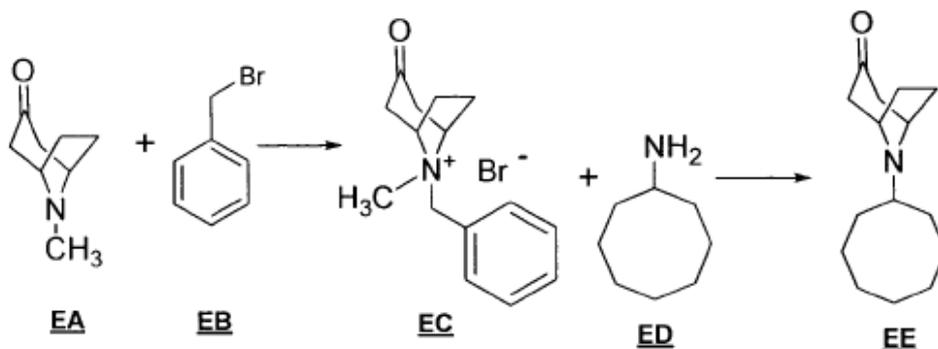
[0550] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149** (400 mg, 0,867 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) con un calentamiento mínimo y a continuación la solución se enfrió rápidamente a una temperatura de aproximadamente 25°C. Se adicionó hidróxido de potasio (300 mg, 5,35 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se suspendió en agua (30 mL) y, utilizando un medidor de pH, se acidificó lentamente a pH 5,5 con HCl 1M. La mezcla se filtró. La torta de filtración se secó bajo presión reducida a 50°C durante 18 horas para proporcionar 165 mg de un sólido blanco. El sólido se suspendió en éter dietílico seco (5 mL) y se adicionó HCl 2M en éter dietílico (1 mL). La mezcla resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora y a continuación se filtró. La torta de filtración se secó bajo presión reducida a 50°C durante 18 horas para proporcionar 160 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **131** en forma de sólido amarillo pálido.

[0551] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **131**, ácido *exo*-4-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2- carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y MS.

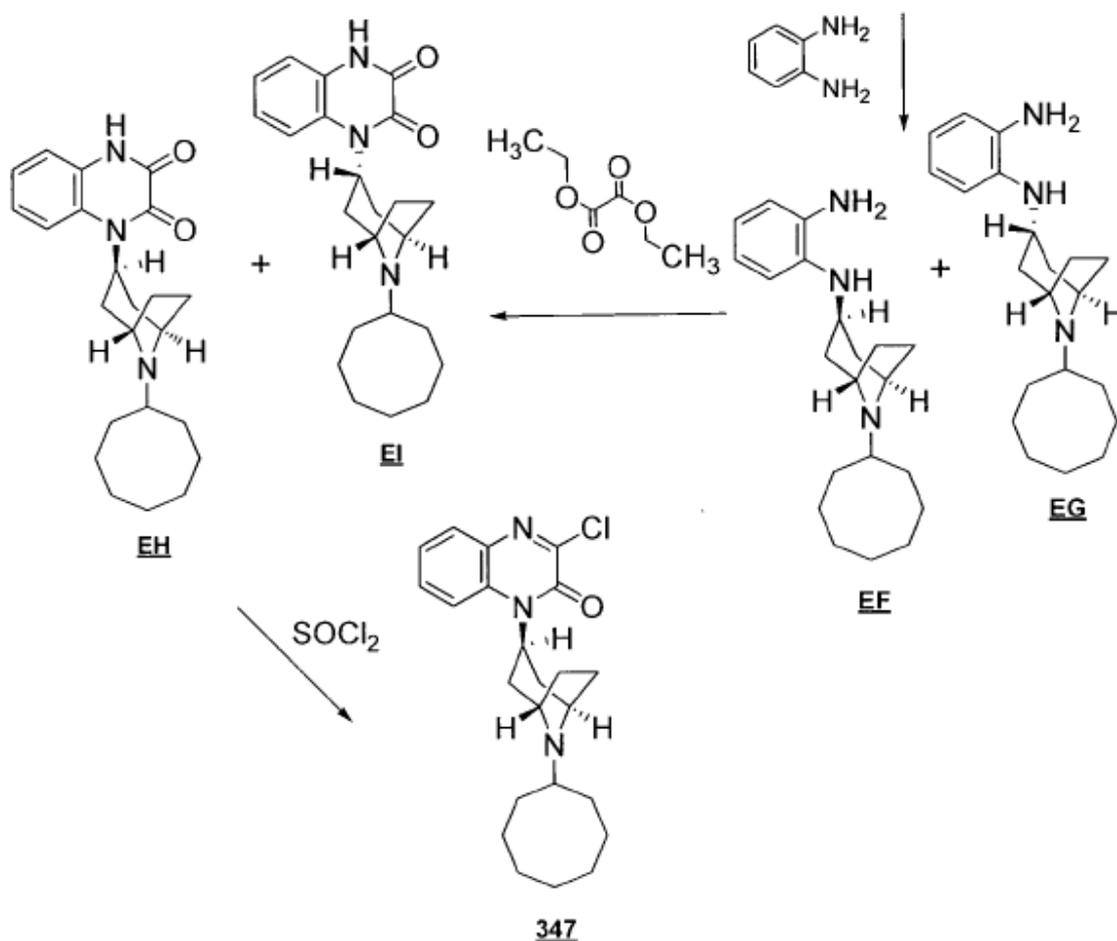
[0552] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **131**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, (CD₃)₂SO): 14,07 (1H, bs), 8,17 (1H, m), 7,85 (1H, dd, J=7,6, 1,28Hz), 7,69 (1H, t, J=8,28Hz), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 5,29 (1H, bs), 4,54 (2H, s), 3,11 (2H, t, J=12,93Hz), 2,28-2,04 (13H, m), 1,94 (2H, d, J=11,67Hz), 1,62 (6H, s); MS: m/z=434,5 [M+1]⁺ (Calculado: 434,5).

5.14 Ejemplo 14

[0553]



45



- 5 **[0554]** El compuesto de Fórmula **EB**, (bromometil)benzeno (6,5 g, 38 mmol, Sigma-Aldrich), 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) durante 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. A continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se filtró, y se lavó dos veces con hexanos (10 mL para cada lavado) para proporcionar 10 g del compuesto de Fórmula **EC** en forma de sólido blanco (rendimiento 85%).
- 10 **[0555]** El compuesto de Fórmula **EC**, bromuro de 8-bencil-8-metil-3-oxo-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano (5 g, 16,1 mmol), se mezcló con 40 mL de etanol y 20 mL de agua. Durante 30 minutos, esta mezcla se adicionó a una mezcla del compuesto de Fórmula **ED** (ciclooctanamina, 2,0 g, 16 mmol, Sigma-Aldrich) y K₂CO₃ (0,2 g, 1,4 mmol) en etanol (150 mL) a 70°C. Después de 3 horas a 70°C, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con agua (50 mL) y se extrajo tres veces con CHCl₃ (100 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3,5 g del compuesto de Fórmula **EE** (rendimiento 92%).
- 15 **[0556]** Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (50 mmol) a una mezcla del compuesto de Fórmula **EE**, 8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (3 g, 12,8 mmol), y 1,2-fenilendiamina (3 g, 27,8 mmol) en 100 mL de CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 25°C. A continuación, se adicionaron 3 mL de ácido acético. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 horas. A continuación, se adicionaron MeOH (2 mL) y agua (25 mL) y la mezcla se neutralizó con amoniaco acuoso 28% para ajustar el pH a aproximadamente 8. La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se concentró bajo presión reducida, y se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:MeOH:TEA 10:1:1 para proporcionar 2,8 g de una mezcla de **EF** y **EG** en forma de aceite marrón (rendimiento 68%).
- 25 **[0557]** La identidad del compuesto de Fórmula **EF**, N¹-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)benzeno-1,2-diamina, se confirmó utilizando TLC.

[0558] Compuesto **EF**: TLC (SiO₂) EtOAc:MeOH:NH₄OH 100:7:1 Rf=0,6 con detección UV, reactivo de Dragendorff.

[0559] La identidad del compuesto de Fórmula **EG**, N¹-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando TLC.

[0560] Compuesto **EG**: TLC (SiO₂) EtOAc:MeOH:NH₄OH 100:7:1 Rf=0,4 con detección UV, reactivo de Dragendorff.

[0561] Una mezcla del anterior aceite marrón (0,3 g, de los compuestos de Fórmula **EF** y **EG**) en 20 mL de oxalato de dietilo (Sigma-Aldrich) se calentó a 140°C durante 16 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 2N acuoso (30 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexano:MeOH:TEA 5:5:0,5:0,5 para proporcionar 60 mg y 20 mg de los dos compuestos de Fórmula **EH** y **EI**, respectivamente, cada uno en forma de sólido blanco (rendimiento 18% y 6%, respectivamente).

[0562] La identidad del compuesto de Fórmula **EH**, 1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2,3(1*H*,4*H*)-diona (es decir, el isómero *endo*), se confirmó utilizando ¹H NMR, LC/MS y TLC.

[0563] Compuesto **EH**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, (CD₃OD+CDCl₃)): 7,51 (1H, d, J=7,9Hz), 7,11-7,21 (m, 3H), 5,16-5,24 (m, 1H), 4,08 (br, 2H), 2,9 (br, 1H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,06-2,26 (m, 6H), 1,72-1,96 (m, 6H), 1,32-1,62 (m, 8H); LC/MS (100%, t_r=4,988min): m/z=382,4 [M+H]⁺ (Calculado: 381,5); TLC (SiO₂) EtOAc:MeOH:NH₄OH 100:7:1 Rf=0,5 con reactivo de Dragendorff, detección UV.

[0564] La identidad del compuesto de Fórmula **EI**, 1-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2,3(1*H*,4*H*)-diona (es decir, el isómero *exo*), se confirmó utilizando ¹H NMR, LC/MS y TLC.

[0565] Compuesto **EI**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, (CD₃OD+CDCl₃)): 7,62 (br, 1H), 7,21-7,24 (m, 3H), 4,95 (br, 1H), 3,75 (br, 2H), 3,36 (br, 1H), 2,91-2,98 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 1,42-1,96 (m, 18H); LC/MS (100%, t_r=4,718 min): m/z=382,2 [M+H]⁺ (Calculado: 381,5); TLC (SiO₂) EtOAc:MeOH:NH₄OH 100:7:1 Rf=0,45 con reactivo de Dragendorff, detección UV.

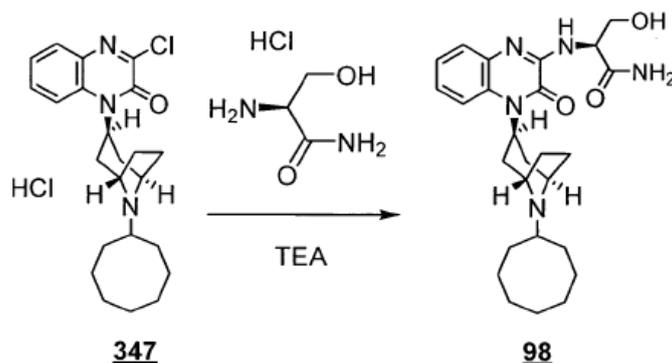
[0566] El compuesto de Fórmula **EH** (191 mg, 0,500 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (0,8 mL, Sigma-Aldrich). Se adicionó una cantidad catalítica de DMF y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó éter dietílico (5 mL). Se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar 196 mg del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347** en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento 90%). A continuación, este clorhidrato se suspendió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CHCl₃ para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida libre **347**, es decir, el isómero *endo*.

[0567] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**, 3-cloro-1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0568] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,80 (1H, d, J=8,1Hz), 7,60-7,54 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 5,17 (1H, br s), 3,67 (2H, br s), 2,34-2,22 (5H, m), 2,04-1,98 (2H, m), 1,89-1,36 (16H, m).

5.15 Ejemplo 15

[0569]



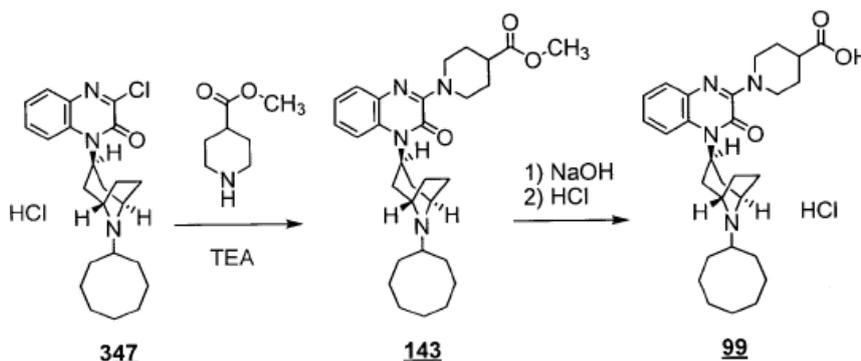
[0570] TEA (1,2 mmol) y clorhidrato de serina amida (es decir, clorhidrato de (S)-2-amino-3-hidroxiopropanamida, 0,45 mmol, Sigma-Aldrich) se adicionaron a una mezcla del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347** (130 mg, 0,3 mmol) en *N*-metil pirrolidina (3 mL) a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C y detenerse (*quenching*) con agua (3 mL), la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc/agua (50 mL para cada extracción), se lavó tres veces con agua (50 mL para cada lavado), se secó (Na₂SO₄), y se concentró 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:MeOH:amoniaco acuoso 95:5:0,5 a CHCl₃:MeOH:amoniaco acuoso 9:1:0,1 para proporcionar 42 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **98** en forma de sólido amarillo pálido amorfo (rendimiento 30%).

[0571] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **98**, (2*S*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxiopropanamida, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0572] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **98**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 7,46-7,41 (3H, m), 7,28-7,15 (4H, m), 5,05 (1H, t, J=5,83Hz), 4,45-4,41 (1H, m), 3,85-3,64 (4H, m), 2,38-1,41 (23H, m); LC/MS (98%, t_r=1,24min): *m/z*=468,2 [M+H]⁺ (Calculado: 467,6).

5.16 Ejemplo 16

[0573] De manera similar al Ejemplo 15, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se prepararon a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**.



[0574] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **143** se preparó utilizando piperidina-4-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 73%).

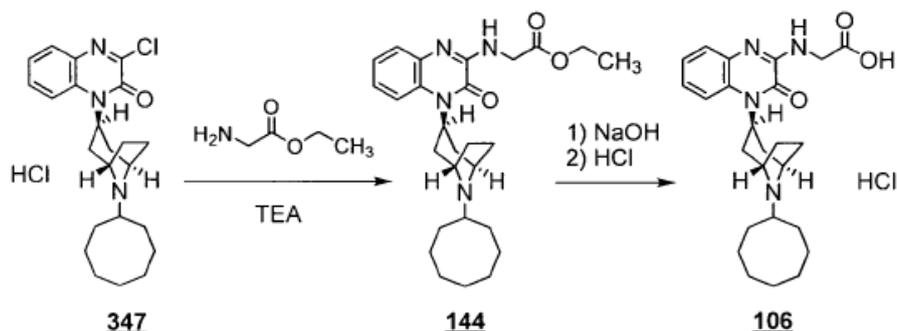
[0575] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **143**, 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperidina-4-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[0576] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **143**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 7,45-7,18 (4H, m), 5,19 (1H, s), 4,57 (2H, d, J=13,18Hz), 3,62 (5H, s), 3,04 (2H, t, J=11,15Hz), 2,64 (1H, d, J=11,15Hz), 2,36 (1H, s), 2,19 (2H, s), 2,02-1,40 (24H, m).

[0577] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **99** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **143** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 70%).

[0578] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **99**, ácido 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperidina-4-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0579] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **99**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 10,50 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,11Hz), 7,50 (1H, dd, J=7,60, 1,52Hz), 7,26 (2H, ddd, J=20,78, 12,67, 5,32Hz), 5,83 (1H, t, J=9,38Hz), 4,61 (2H, d, J=13,18Hz), 4,21 (3H, s), 3,10 (2H, t, J=11,41Hz), 2,93 (1H, s), 2,67-2,54 (3H, m), 1,88 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=1,79min): *m/z*=493,3 [M+H]⁺ (Calculado: 492,7).



[0580] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144** se preparó utilizando éster etílico de glicina (es decir, 2-aminoacetato de etilo, Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 67%).

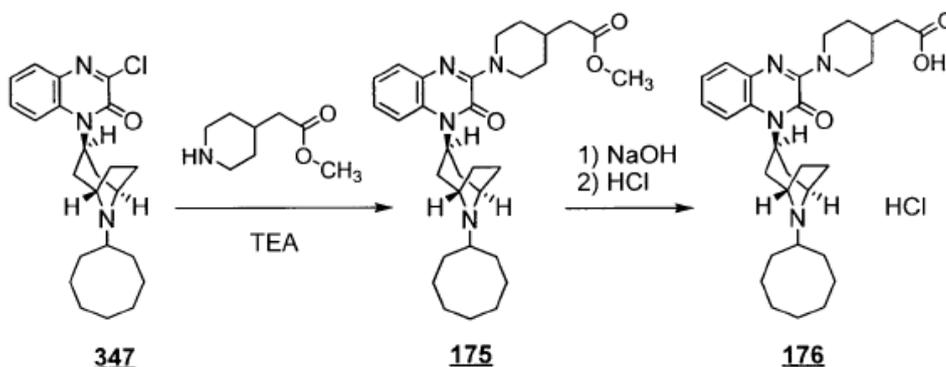
[0581] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144**, 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)acetato de etilo, se confirmó utilizando MS.

[0582] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144**: MS: $m/z=467,3$ $[M+H]^+$ (Calculado: 466,6).

[0583] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **106** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** del Ejemplo 7 (rendimiento 88%).

[0584] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **106**, ácido 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0585] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **106**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,25 (0,9H, s), 9,43 (0,1H, s), 7,85-7,77 (2H, m), 7,41 (1H, dd, $J=7,10$, 2,03Hz), 7,25 (2H, ddd, $J=16,86$, 9,25, 2,91Hz), 5,81 (0,9H, t, $J=9,38$ Hz), 5,15 (0,1H, s), 4,21 (2H, s), 4,06 (2H, d, $J=6,08$ Hz), 2,93 (1H, s), 2,65 (2H, dt, $J=17,07$, 6,72Hz), 2,40-1,39 (22H, m); LC/MS (100%, $t_r=1,46$ min): $m/z=439,2$ $[M+H]^+$ (Calculado: 438,6).



[0586] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **175** se preparó utilizando 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 89%).

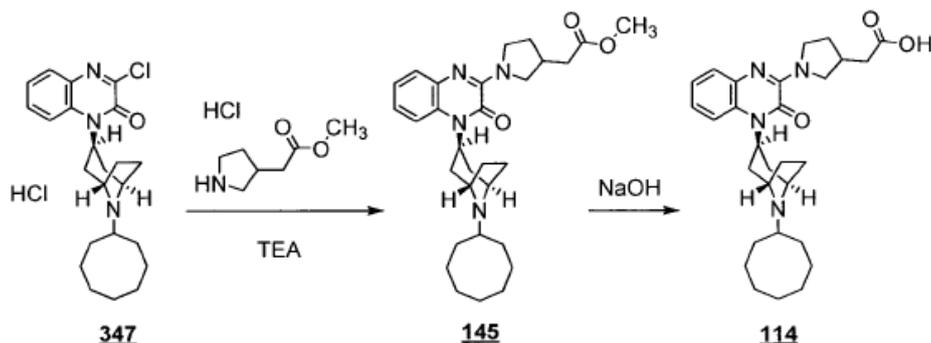
[0587] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **175**, 2-(1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperidin-4-il)acetato de metilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0588] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **175**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,52 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,20 (2H, m), 5,20 (1H, br), 4,71 (2H, d, $J=12,0$ Hz), 3,69 (3H, s), 3,65 (2H, m), 2,90 (2H, t, $J=12,0$ Hz), 2,40-1,90 (7H, m), 1,90-1,35 (22H, m); LC/MS: $m/z=521$ $[M+H]^+$ (Calculado: 520,3).

[0589] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **176** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **175** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 76%).

[0590] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **176**, ácido 2-(1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)piperidin-4-il)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

5 **[0591]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **176**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 12,1 (1H, m), 10,4 (0,9H, m), 9,52 (0,1H, m), 7,80 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,21 (2H, m), 5,80 (1H, m), 4,70 (2H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 4,20 (2H, m), 2,92 (2H, t, $J=12,0\text{Hz}$), 2,60 (2H, m), 2,40-1,23 (27H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,84\text{min}$): $m/z=507$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 506,3).



10

[0592] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **145** se preparó utilizando el clorhidrato de 2-(pirrolidin-3-il)acetato de metilo en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 90%).

15 **[0593]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **145**, 2-(1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il) pirrolidin-3-il)acetato de metilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

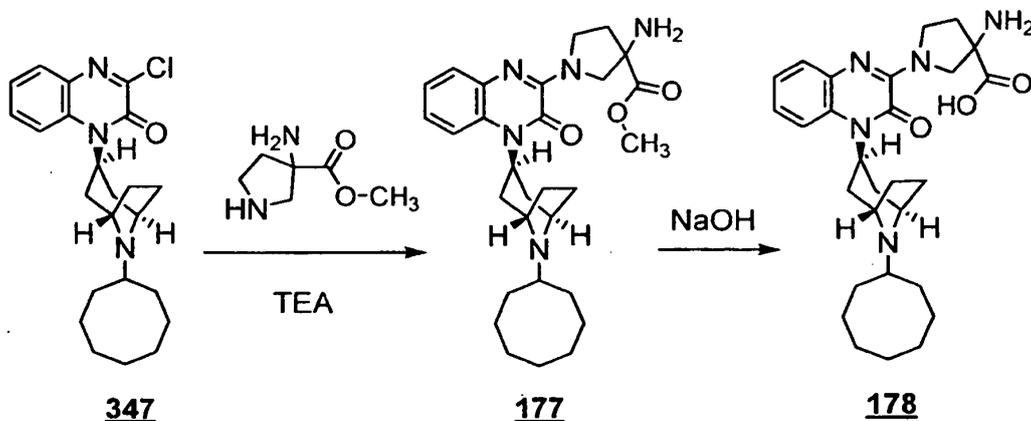
20 **[0594]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **145**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,31 (2H, dt, $J=16,90, 6,84\text{Hz}$), 7,19-7,1 (2H, m), 5,12 (1H, br), 3,80 (6H, m), 3,62 (3H, s), 2,35 (1H, s), 2,22-1,38 (23H, m).

[0595] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **114** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **145** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 71%).

25

[0596] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **114**, ácido 2-(1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro quinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

30 **[0597]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **114**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,32 (2H, td, $J=10,01, 3,72\text{Hz}$), 7,19-7,10 (2H, m), 5,17 (1H, br), 4,22-3,03 (6H, br), 2,41 (4H, m), 2,25-1,37 (24 H, m); LC/MS (99%, $t_{\text{r}}=1,39\text{min}$): $m/z=493,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 492,7).



35

[0598] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **177** se preparó utilizando 3-aminopirrolidin-3-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 88%).

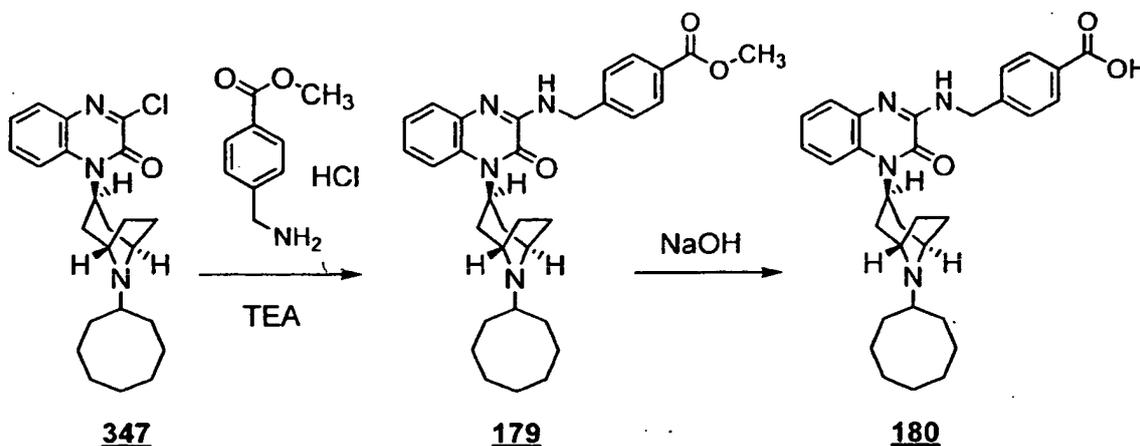
[0599] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **177**, 3-amino-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidín-3-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

5 **[0600]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **177**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,45 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,13 (2H, m), 5,20 (1H, br), 4,30-4,00 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,65 (2H, m), 2,50-2,00 (9H, m), 1,90-1,36 (16H, m); LC/MS: $m/z=508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 507,3).

10 **[0601]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **178** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **177** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 72%).

15 **[0602]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **178**, ácido 3-amino-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)pirrolidín-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20 **[0603]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **178**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 7,90 (2H, br), 7,36 (2H, m), 7,17 (2H, m), 5,20 (1H, m), 4,40-3,50 (6H, m), 2,50-1,30 (25H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,12\text{min}$): $m/z=494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 493,3).



25 **[0604]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **179** se preparó utilizando clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 36%).

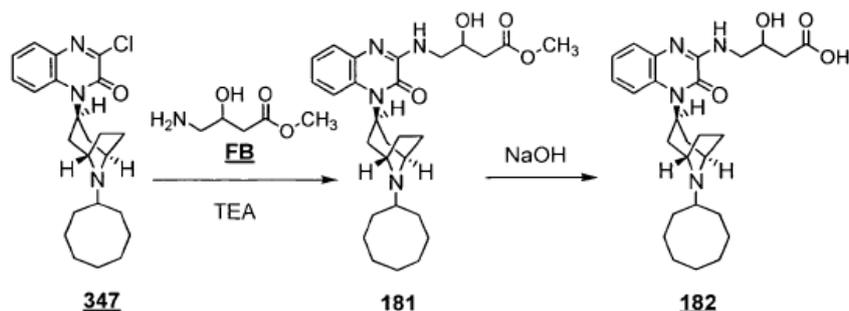
[0605] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **179**, 4-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

30 **[0606]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **179**: LC/MS: $m/z=529$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 528).

[0607] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **180** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **179** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 28%).

35 **[0608]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **180**, ácido 4-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)metil)benzoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

40 **[0609]** compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **180** ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 10,24 (br, 1H), 8,67 (br, 1H), 7,88 (d, 2H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,49 (d, 2H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 5,76-5,80 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 2H), 1,39-2,38 (m, 20H); LC/MS: $m/z=515$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 514).



[0610] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **181** se preparó utilizando 4-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo (**FB**) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 28%).

[0611] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **181**, 4-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxi-butanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

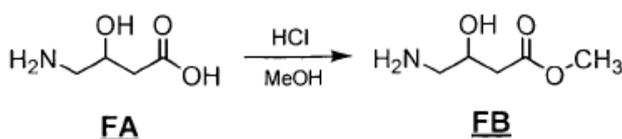
[0612] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **181**: LC/MS: $m/z=497$ $[M+H]^+$ (Calculado: 496).

[0613] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **182** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **181** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 46%).

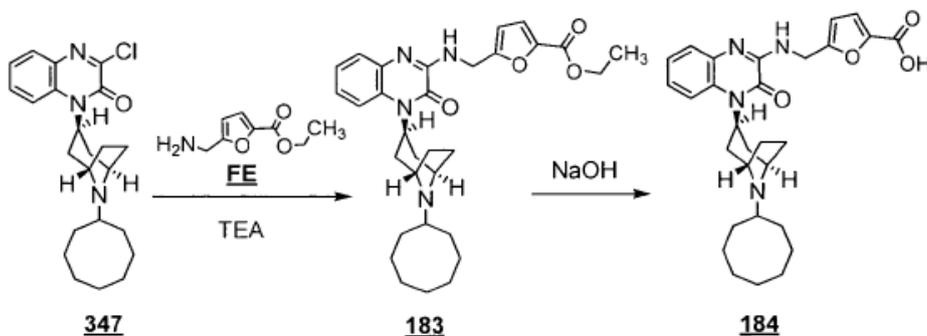
[0614] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **182**, ácido 4-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxi-butanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0615] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **182**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 7,31-7,40 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,29-3,41 (m, 2H), 1,39-2,37 (m, 25H); LC/MS: $m/z=483$ $[M+H]^+$ (Calculado: 482).

[0616] El compuesto de Fórmula **FB** se preparó de la manera siguiente:



[0617] Una mezcla de ácido 4-amino-3-hidroxi-butanoico (**FA**, 1,00g, 8,40 mmol, Sigma-Aldrich) y HCl concentrado (1 mL) en MeOH (20 mL) se sometió a reflujo durante 19 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,43 g del compuesto de Fórmula **FB** en forma de un aceite incoloro (rendimiento >98%).



[0618] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **183** se preparó utilizando 5-(aminometil)furan-2-carboxilato de etilo (**FE**) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 27%).

[0619] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **183**, 5-((4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)metil)furan-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

5 [0620] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **183**: LC/MS: $m/z=533$ $[M+H]^+$ (Calculado: 532).

[0621] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **184** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **183** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 37%).

10

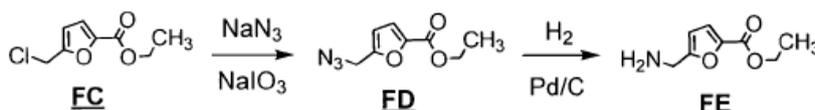
[0622] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **184**, ácido 5-((4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)metil)furan-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

15

[0623] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **184**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,65 (br, 1H), 8,55 (br, 1H), 7,89-7,90 (m, 1H), 7,52-7,53 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,93-5,97 (m, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,15-4,23 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,62-2,67 (m, 2H), 2,18-2,34 (m, 6H), 1,27-1,96 (m, 14H); LC/MS: $m/z=505$ $[M+H]^+$ (Calculado: 504).

20

[0624] El compuesto de Fórmula **FE** se preparó de la manera siguiente:



25

[0625] Una mezcla de 5-(clorometil)furan-2-carboxilato de etilo (**FC**, 1,00 g, 5,30 mmol, Sigma-Aldrich), azida de sodio (379,1 mg, 5,83 mmol, Sigma-Aldrich), y yodato de sodio (cantidad catalítica, Sigma-Aldrich) en DMF a una temperatura de aproximadamente 25°C se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/agua. La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexano 1:10 para proporcionar 950 mg del compuesto de Fórmula **FD** en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento 92%).

30

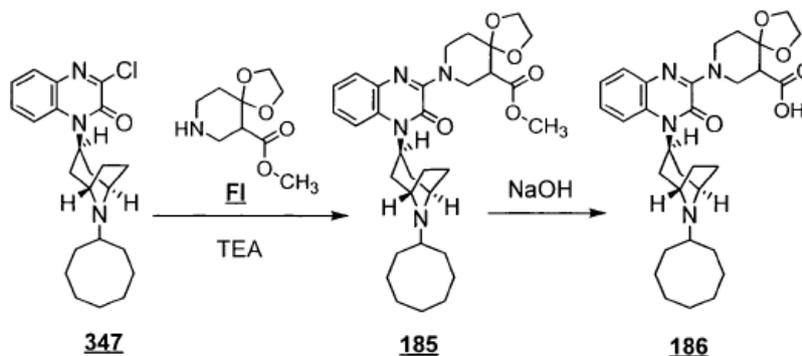
[0626] La identidad del compuesto de Fórmula **FD**, 5-(azidometil)furan-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

35

[0627] Compuesto **FD**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,14 (d, 1H, $J=3,4\text{Hz}$), 6,47 (d, 1H, $J=3,4\text{Hz}$), 4,39 (s, 2H), 4,37 (q, 2H, $J=7,1\text{Hz}$), 1,38 (t, 3H, $J=7,1\text{Hz}$).

40

[0628] Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FD** (952 mg, 4,88 mmol), 20% paladio sobre carbono (100 mg, Sigma-Aldrich), y MeOH (10 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3,5 horas. El Pd/C se filtró, la mezcla se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 843 mg del compuesto de Fórmula **FE** en forma de un aceite marrón (rendimiento >98%).



45

[0629] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **185** se preparó utilizando 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decano-6-carboxilato de metilo (**FI**) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 67%).

[0630] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **185**, 8-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-6-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

5 [0631] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **185**: LC/MS: $m/z=565$ $[M+H]^+$ (Calculado: 564).

[0632] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **186** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **185** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 27%).

10

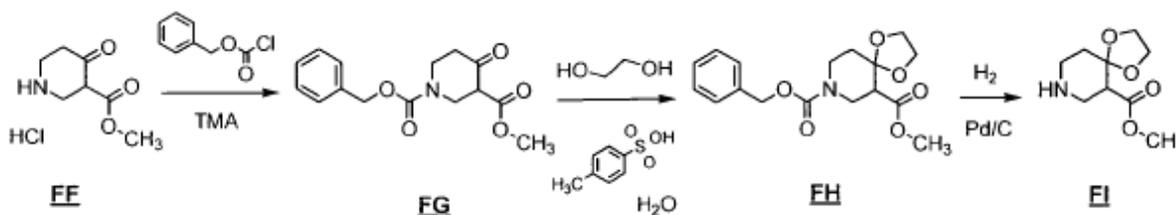
[0633] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **186**, ácido 8-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-6-carboxílico, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

15

[0634] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **186**: 1H NMR: δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 12,25 (br, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 1H), 1,40-2,45 (m, 25H); LC/MS: $m/z=551$ $[M+H]^+$ (Calculado: 550).

20

[0635] El compuesto de Fórmula **FI** se preparó de la manera siguiente:



25

[0636] Después de enfriar una mezcla del compuesto de Fórmula **FF** (clorhidrato de metil 4-oxopiperidina-3-carboxilato, 5,00 g, 25,8 mmol, Sigma-Aldrich) y TMA (9,00 mL, 64,6 mmol, Sigma-Aldrich) en DCM (50 mL) a una temperatura de 0°C se adicionó, carbonoclorhidrato de bencilo (4,85 g, 28,4 mmol, Sigma-Aldrich) durante un periodo de 10 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0°C, se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C, y se agitó durante 1 hora más. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con DCM/agua. La fracción orgánica se separó, se lavó con HCl acuoso 2N, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6,38 g del compuesto de Fórmula **FG** en forma de un aceite incoloro (rendimiento 85%).

30

[0637] La identidad del compuesto de Fórmula **FG**, 3-metil 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo, se confirmó utilizando 1H NMR.

35

[0638] Compuesto **FG**: 1H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 3,94-4,03 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,66-2,68 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H).

40

[0639] Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FG** (6,38 g, 21,9 mmol), etano-1,2-diol (3,66 mL, 65,7 mmol, Sigma-Aldrich), y monohidrato de ácido 4-metilbenzeno sulfónico (200 mg, Sigma-Aldrich) en tolueno (150 mL) se sometió a reflujo durante 21 horas. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico:agua. La fracción orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc:n-hexano 0%:100% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para proporcionar 2,48 g del compuesto de Fórmula **FH** en forma de un aceite incoloro (rendimiento 34%).

45

[0640] La identidad del compuesto de Fórmula **FH**, 6-metil 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-6,8-dicarboxilato de 8-bencilo se confirmó utilizando LC/MS.

50

[0641] Compuesto **FH**: LC/MS: $m/z=336$ $[M+H]^+$ (Calculado: 335), 358 $[M+Na]^+$ (Calculado: 357).

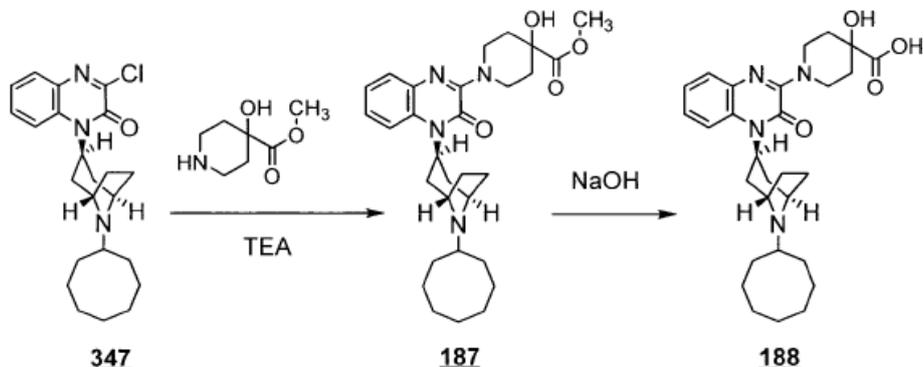
55

[0642] Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FH** (2,48 g, 7,40 mmol), 20% paladio sobre carbono (200 mg), y MeOH (50 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. El Pd/C se filtró, la mezcla se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,50 g del compuesto de Fórmula **FI** en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento >98%).

55

[0643] La identidad del compuesto de Fórmula **FI** se confirmó utilizando 1H NMR.

[0644] Compuesto **FI**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 11,99 (s, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,66 (m, 2H), 2,40 (m, 2H).



5

[0645] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **187** se preparó utilizando 4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 97%).

[0646] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **187**, 1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

[0647] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **187**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 7,43 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,36 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,29 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,20 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 5,56 (1H, s), 5,20 (1H, br), 4,42 (2H, d, $J=13,18\text{Hz}$), 3,65 (3H, s), 3,65-3,60 (2H, m), 3,36 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,18 (2H, m), 2,02-1,30 (20H, m); LC/MS: $m/z=523$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 522).

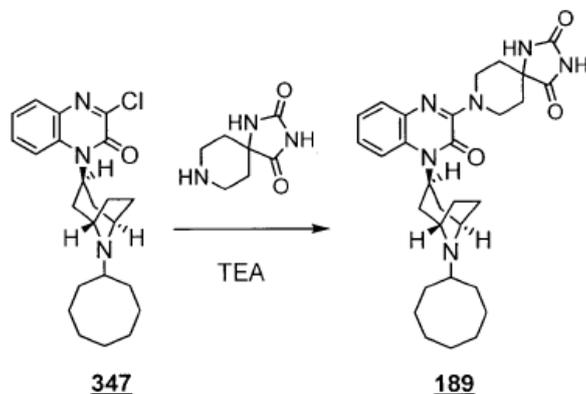
[0648] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **188** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **187** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 84%).

[0649] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **188**, ácido 1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y MS.

25

[0650] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **188**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 11,00-10,00 (1H, br) 7,74 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,45 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,26-7,22 (2H, m), 5,67 (1H, br), 5,90-5,10 (1H, br), 4,47 (2H, d, $J=12,6\text{Hz}$), 4,18 (2H, s), 3,34 (2H, m), 2,92 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,25 (6H, m), 2,01-1,40 (18H, m); LC/MS (100%, $t_r=1,53\text{min}$): $m/z=509$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 508).

30

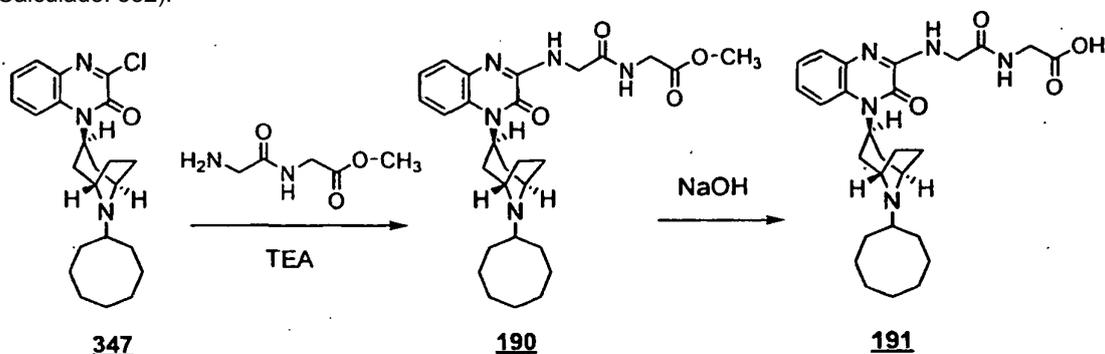


[0651] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **189** se preparó utilizando 1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 92%).

35

[0652] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **189**, 8-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y MS.

5 [0653] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **189**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,71 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,37 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,21 (1H, m), 5,40-5,10 (1H, br), 4,49 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,38 (2H, m), 2,70 (1H, s), 2,36 (1H, m), 2,19 (2H, m), 2,10-1,30 (22H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,53\text{min}$): $m/z=533$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 532).



10 [0654] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **190** se preparó utilizando 2-(2-aminoacetamido)acetato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 66%).

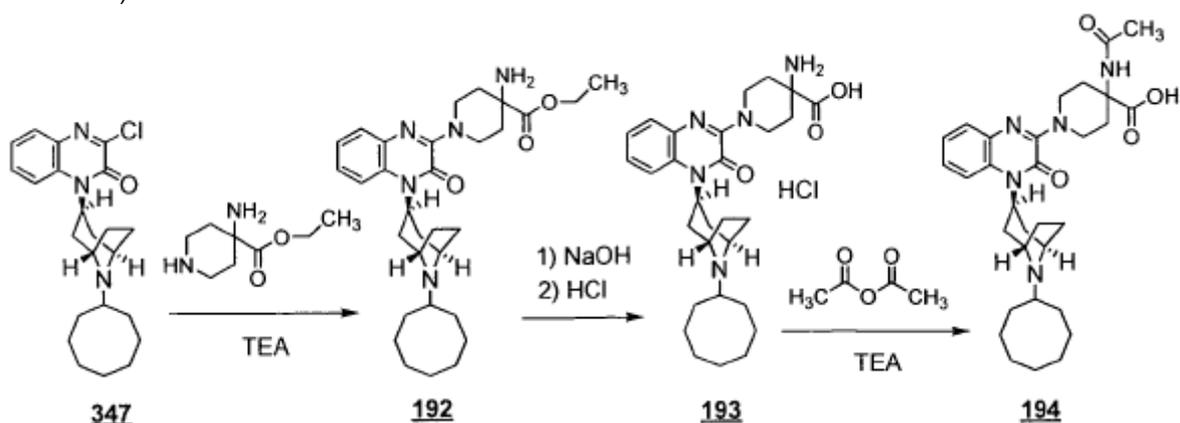
[0655] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **190**, 2-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acetamido)acetato de metilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y MS.

15 [0656] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **190**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 8,35 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,27 (1H, m), 7,21 (1H, m), 5,00 (1H, br), 4,02 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 3,65 (2H, m), 3,63 (3H, s), 2,45-1,30 (19H, m); MS: $m/z=510$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 509).

20 [0657] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **191** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **190** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 51%).

25 [0658] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **191**, ácido 2-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)acetamido)acético, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

30 [0659] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **191**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 8,21 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,26 (1H, m), 7,20 (1H, m), 5,40 (1H, br), 4,03 (2H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 3,96 (2H, m), 3,75 (2H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 2,70-2,40 (3H, m), 2,30-1,30 (20H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,31\text{min}$): $m/z=496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 495).



35 [0660] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **192** se preparó utilizando 4-aminopiperidina-4-carboxilato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 92%).

[0661] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **192**, 4-amino-1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y MS.

[0662] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **192**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,43 (1H, d, J=8,0Hz), 7,35 (1H, d, J=8,0Hz), 7,28 (1H, t, J=8,0Hz), 7,21 (1H, t, J=8,0Hz), 5,20 (1H, br), 4,10 (4H, m), 3,62 (4H, m), 2,35 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,10-1,40 (24H, m), 1,20 (3H, t, J=8,0Hz); MS: $m/z=536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 535).

[0663] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **193** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **192** De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 89%).

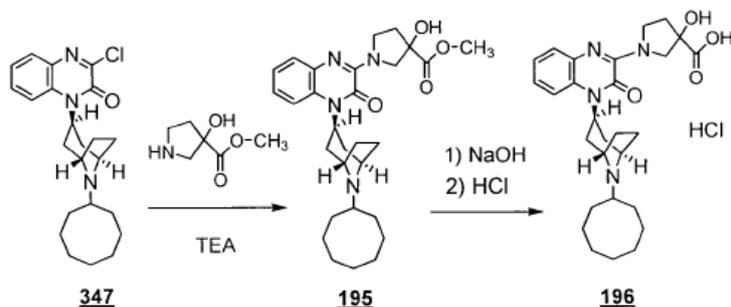
[0664] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **193**, ácido 4-amino-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro- quinoxalin-2-il)piperidin-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0665] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **193**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,75 (0,9H, m), 10,11 (0,1H, m), 8,82 (3H, s), 7,92 (0,9H, d, J=8,62Hz), 7,79 (0,1H, d, J=8,0Hz), 7,53 (1H, d, J=8,0Hz), 7,30 (2H, m), 5,99-5,89 (0,9H, m), 5,10 (0,1H, m), 4,21-3,87 (8H, m), 2,92 (1H, s), 2,66-2,55 (2H, m), 2,36-1,23 (24H, m); LC/MS (98%, $t_{\text{r}}=1,09\text{min}$): $m/z=508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 507).

[0666] A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **193** (130 mg, 0,211 mmol) y CH_2Cl_2 (4 mL) a 0°C se adicionó anhídrido acético (23,7 mg, 0,232 mmol, Sigma-Aldrich) y TEA (131 μL , 0,948 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Después de una concentración bajo presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL) para precipitar un sólido blanco. El precipitado se filtró y se enjuagó con agua para proporcionar 38 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **194** en forma de sólido blanco (rendimiento 33%).

[0667] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **194**, ácido 4-acetamido-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro quinoxalin-2-il)piperidina-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0668] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **194**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 8,15 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,31 (1H, t, J=8,0Hz), 7,22 (1H, t, J=8,0Hz), 5,25 (1H, br), 4,36 (1H, d, J=12,0Hz), 3,90-3,20 (4H, m), 2,50 (1H, m), 2,30 (2H, m), 2,20-1,40 (24H, m), 1,87 (3H, s); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,54\text{min}$): $m/z=550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 549).



[0669] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **195** se preparó utilizando 3-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 55%).

[0670] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **195**, 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y MS.

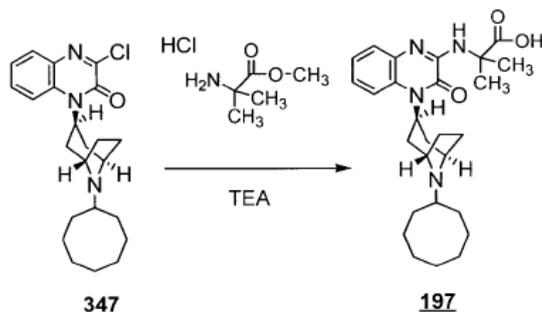
[0671] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **195**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,36 (1H, d, J=8,0Hz), 7,31 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20 (1H, t, J=8,0Hz), 7,15 (1H, t, J=8,0Hz), 5,88 (1H, s), 5,10 (1H, br), 4,20 (2H, br), 3,72 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,35 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,30-1,40 (24H, m); MS: $m/z=509$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 508).

[0672] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **196** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **195** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 90%).

[0673] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **196**, ácido 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0674] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **196**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,58 (0,9H, s), 9,80 (0,1H, s), 7,83 (0,9H, m), 7,74 (0,1H, m), 7,65 (1H, s); 7,25 (2H, m), 5,85 (0,9H, m), 5,05 (0,1H, m), 4,60-3,80 (6H, m), 2,98 (1H, m), 2,62 (2H, m), 2,40-1,30 (22H, m); LC/MS (100%, t_{r} =1,34min): m/z =495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 494,5).

5



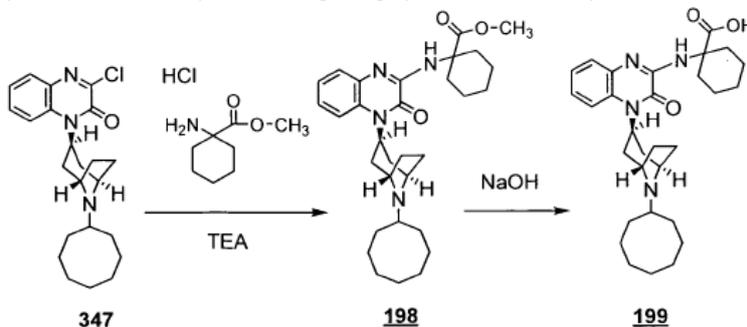
[0675] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **197** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 30%).

10

[0676] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **197**, ácido 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)-2-metilpropanoico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

15

[0677] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **197**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,58 (1H, br), 7,52 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,22 (2H, m), 5,40 (1H, br), 3,99 (2H, br), 2,65 (1H, m), 2,50 (2H, m), 2,40-1,40 (20H, m), 1,61 (6H, s); LC/MS (100%, t_{r} =1,81min): m/z =467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 466,5).



20

[0678] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **198** se preparó utilizando clorhidrato de 1-aminociclohexanocarboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 35%).

25

[0679] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **198**, 1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)ciclohexanocarboxilato de metilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y MS.

30

[0680] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **198**: ^1NMR : δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,40 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,26 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,05 (1H, s), 5,00 (1H, br), 3,65 (2H, m), 3,56 (3H, s), 2,40-1,20 (33H, m); MS: m/z =521 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 520).

30

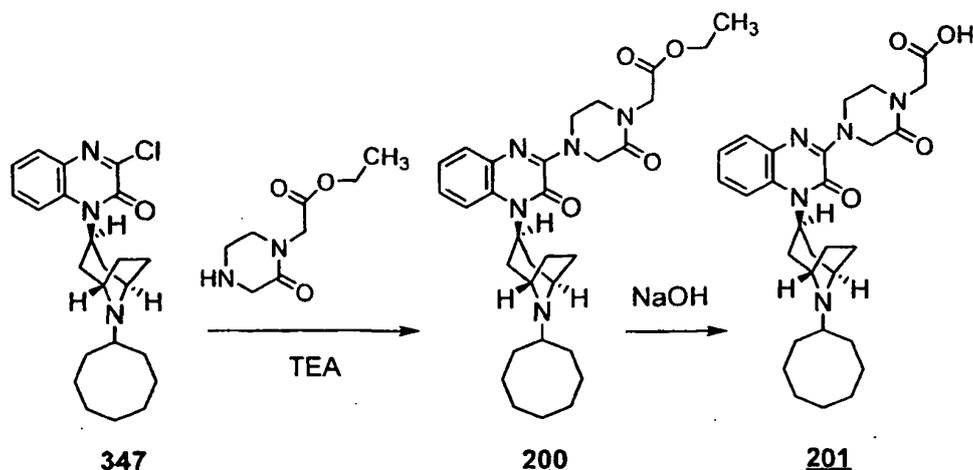
[0681] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **199** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **198** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 81%).

35

[0682] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **199**, ácido 1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)ciclohexano carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

40

[0683] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **199**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,70 (1H, br), 7,30 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,25 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,21 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 6,88 (1H, s), 5,60 (1H, br), 4,02 (2H, br), 2,80-1,30 (31H, m); LC/MS (100%, t_{r} =2,04min): m/z =507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 506,5).



[0684] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **200** se preparó utilizando 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 89%).

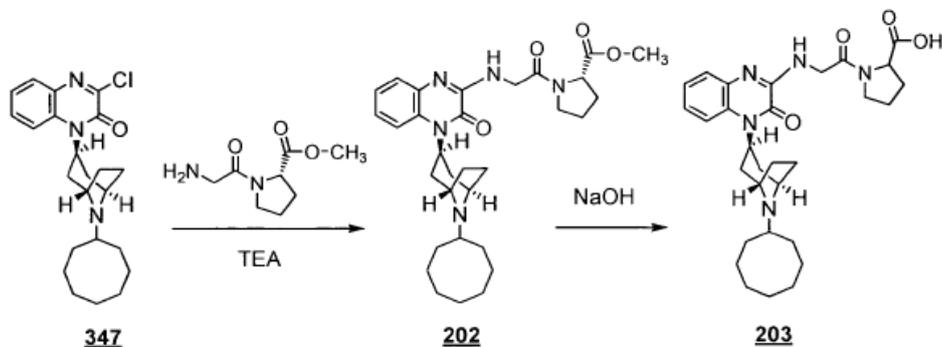
[0685] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **200**, 2-(4-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y MS.

[0686] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **200**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,27 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,21 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 5,20 (1H, br), 4,59 (2H, s), 4,28 (2H, m), 4,20 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,60 (2H, m), 2,40-2,00 (7H, m), 1,90-1,40 (16H, m), 1,27 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$); MS: $m/z=550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 549).

[0687] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **201** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **200** De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 94%).

[0688] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **201**, ácido 2-(4-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0689] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **201**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,54 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,34 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 5,40 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,13 (2H, m), 4,04 (2H, s), 3,85 (2H, m), 3,53 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,37 (2H, m), 2,20-1,35 (20H, m); LC/MS (100%, $t_r=1,52\text{min}$): $m/z=522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 521,5).



[0690] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **202** se preparó utilizando 1-(2-aminoacetyl)pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 56%).

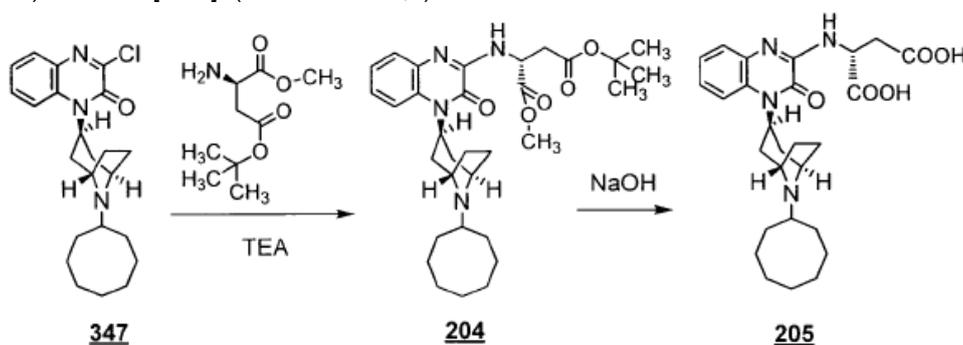
[0691] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **202**, 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acetyl)pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y MS.

[0692] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **202**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,51 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,20-7,05 (3H, m), 5,20 (1H, br), 4,57 (1H, m), 4,29 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 3,73 (2H, s), 3,65 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,40-1,40 (27H, m); MS: $m/z=550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 549).

5 **[0693]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **203** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **202** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 77%).

10 **[0694]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **203**, ácido 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

15 **[0695]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **203**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,69 (1H, br), 7,45 (2H, m), 7,23 (2H, m), 5,60 (1H, br), 4,68 (0,2H, m), 4,30-3,80 (4,8H, m), 3,65 (2H, m), 2,90-1,30 (27H, m); LC/MS (100%, $t_r=1,56\text{min}$): $m/z=536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 535,5).



20 **[0696]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **204** se preparó utilizando 1-metil 2-aminosuccinato de (*R*)-4-*tert*-butilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento de 28%).

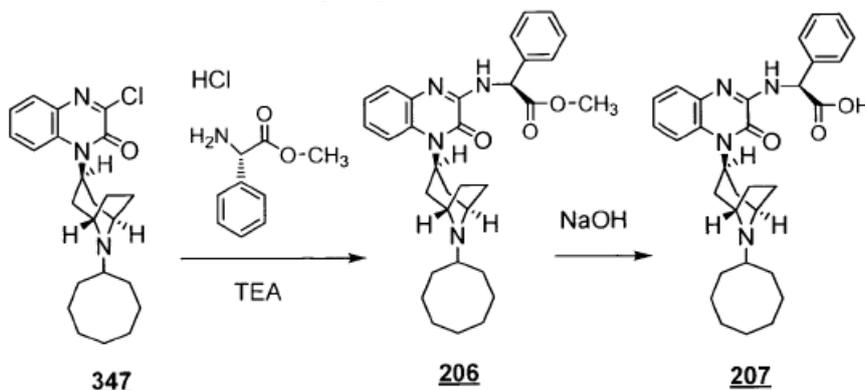
[0697] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **204**, 1-metil 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro - quinoxalin-2-ilamino)succinato de (*R*)-4-*tert*-butilo, se confirmó utilizando LC/MS.

25 **[0698]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **204**: LC/MS: $m/z=567$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 567).

[0699] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **205** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **204** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 66%).

30 **[0700]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **205**, ácido (*R*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)succínico se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

35 **[0701]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **205**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,35-2,37 (24H, m), 2,73 (1H, d, $J=15,72\text{Hz}$), 3,62 (2H, s), 4,29 (1H, dd, $J=10,65, 4,56\text{Hz}$), 5,11-5,42 (1H, m), 7,15-7,29 (2H, m), 7,36-7,44 (3H, m); LC/MS (98%, $t_r=1,50\text{min}$): $m/z=497$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 497).



[0702] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **206** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (S)-metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 54%).

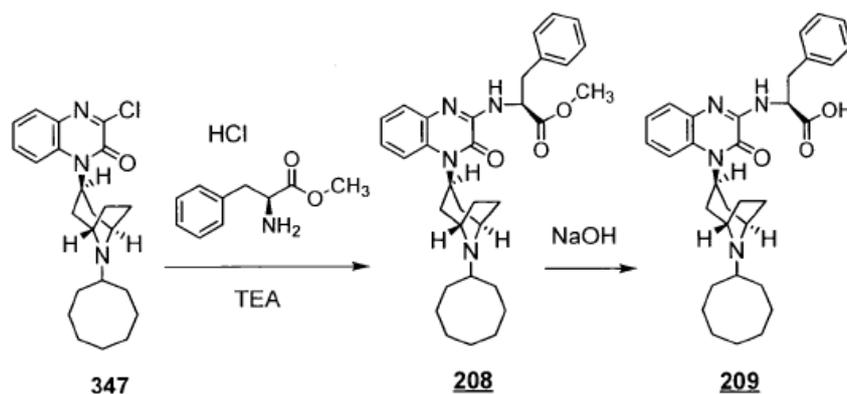
5 [0703] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **206**, 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-2-fenilacetato de (S)-metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0704] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **206**: LC/MS: $m/z=529$ $[M+H]^+$ (Calculado: 529).

10 [0705] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **207** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **206** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 15%).

15 [0706] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **207**, ácido (S)-2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro - quinoxalin-2-ilamino)-2-fenil acético, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

20 [0707] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **207**: 1H NMR: δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 1,32-2,73 (22H, m), 2,94 (1H, s), 4,24 (2H, s), 5,14 (0,1H, s), 5,61 (1H, d, $J=6,59$ Hz), 5,69 (0,9H, s), 7,21-7,54 (9H, m), 7,73 (1H, dd, $J=6,59, 2,03$ Hz), 9,18 (0,1H, s), 9,94 (0,9H, s), 13,27 (1H, s); LC/MS (98%, $t_r=2,05$ min): $m/z=515$ $[M+H]^+$ (Calculado: 515).



25 [0708] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **208** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 86%).

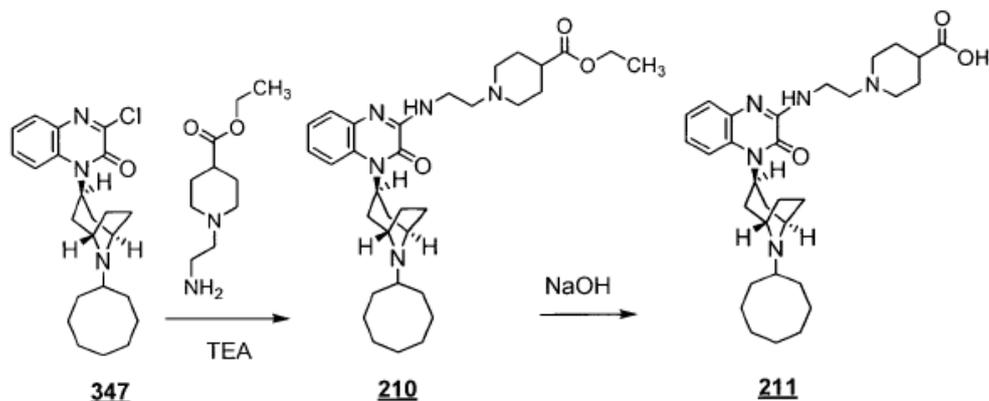
30 [0709] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **208**, 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro quinoxalin-2-ilamino)-3-fenilpropanoato de (S)-metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0710] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **208**: LC/MS: $m/z=542$ $[M+H]^+$ (Calculado: 543).

35 [0711] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **209** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **208** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 33%).

40 [0712] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **209**, ácido de (S)-2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro quinoxalin-2-ilamino)-3-fenilpropanoico, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

45 [0713] compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **209**: 1H NMR: δ_H (400MHz, DMSO- d_6): 1,32-2,40 (23H, m), 3,19-3,29 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,64 (1H, dd, $J=12,17, 7,1$ Hz), 5,23 (1H, br s), 7,26-7,12 (7H, m), 7,49-7,31 (3H, m); LC/MS (98%, $t_r=2,04$ min): $m/z=529$ $[M+H]^+$ (Calculado: 529).



[0714] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **210** se preparó utilizando 1-(2-aminoetil)piperidina-4-carboxilato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 77%).

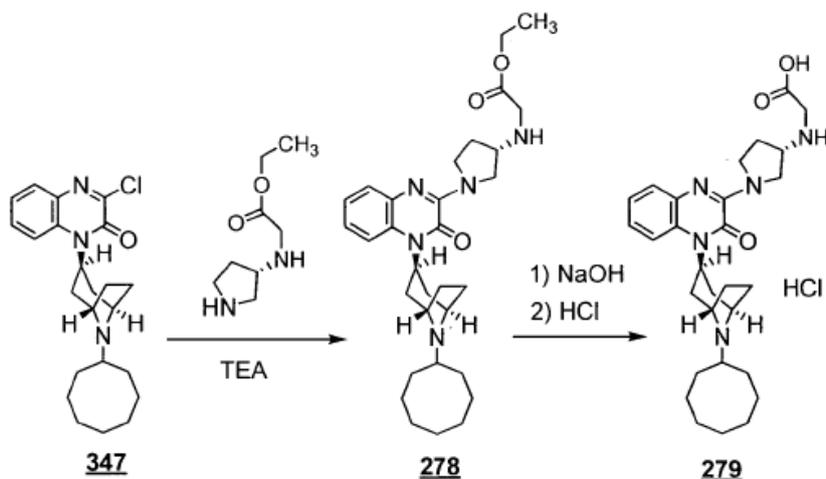
[0715] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **210**, 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il amino)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0716] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **210**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,26 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,35-2,43 (30H, m), 2,61 (2H, t, $J=6,08\text{Hz}$), 2,92 (2H, d, $J=11,15\text{Hz}$), 3,59 (2H, q, $J=5,75\text{Hz}$), 3,67 (2H, br s), 4,14 (2H, q, $J=6,93\text{Hz}$), 5,18 (1H, br s), 6,71 (1H, br s), 7,15-7,22 (2H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 7,49-7,55 (1H, m); LC/MS: $m/z=564$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 564).

[0717] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **211** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **210** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 79%).

[0718] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **211**, ácido 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il amino)etil)piperidina-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0719] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **211**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,32-2,56 (32H, m), 2,86 (2H, d, $J=11,15\text{Hz}$), 3,46 (2H, d, $J=5,58\text{Hz}$), 3,62 (2H, s), 5,03 (1H, br s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,31-7,42 (3H, m), 12,16 (1H, br s); LC/MS ($t_r=0,84\text{min}$): $m/z=536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 536).



[0720] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **278** se preparó utilizando 2-(pirrolidin-3-ilamino)acetato de (*S*)-etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 80%).

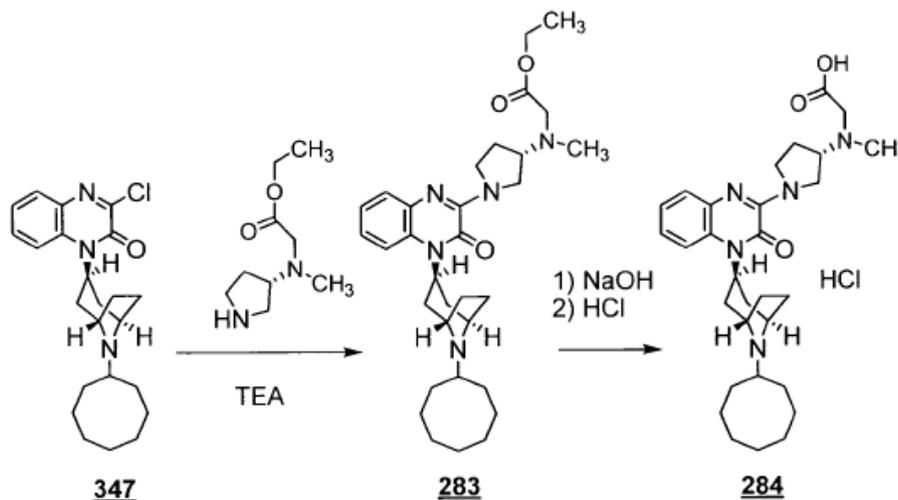
[0721] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **278**, 2-((S)-1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilamino)acetato de etilo, se confirmó por ^1H NMR y LC/MS.

5 **[0722]** compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **278**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 7,44 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,13-7,12 (2H, m), 4,17 (2H, q, $J=8,0\text{Hz}$), 4,15-3,60 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,40 (1H, m), 2,38-2,00 (7H, m), 1,86-1,40 (18H, m), 1,26 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 535,7).

10 **[0723]** El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **279** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **278** De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 47%).

15 **[0724]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **279**, ácido 2-(((S)-1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilamino)acético, se confirmó por ^1H NMR y LC/MS.

20 **[0725]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **279**: ^1H NMR: δ_{H} (DMSO-d_6): 10,78 (0,9H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 10,2 (0,1H, m), 9,71 (2H, s), 7,88 (0,9H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,75 (0,1H, m), 7,53 (1H, s), 7,23 (2H, m), 5,92 (1H, m), 4,22-3,91 (9H, m), 2,92 (1H, m), 2,65-2,60 (2H, m), 2,40-1,20 (22H, m); LC/MS (97%, $t_r=1,16\text{min}$): $m/z=508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 507,6).



25 **[0726]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **283** se preparó utilizando 2-(metil(pirrolidin-3-il)amino)acetato de (S)-etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 97%).

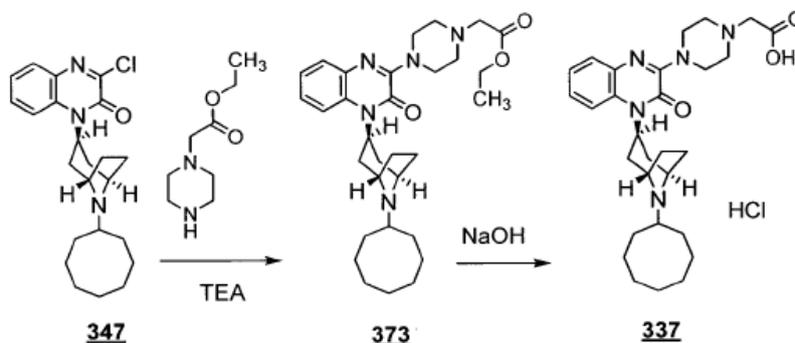
30 **[0727]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **283**, 2-(((S)-1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il)(metil)amino)acetato de etilo, se confirmó por ^1H NMR y LC/MS.

[0728] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **283**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 7,44 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,13 (2H, m), 5,30 (1H, br), 4,20 (2H, q, $J=8,0\text{Hz}$), 3,65 (2H, s), 3,39 (4H, m), 2,49 (3H, s), 2,40-1,40 (27H, m) 1,38 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 549,7).

35 **[0729]** El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **284** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **283** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 98%).

40 **[0730]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **284**, ácido 2-(((S)-1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il)(metil)amino)acético, se confirmó por ^1H NMR y LC/MS.

45 **[0731]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **284**: ^1H NMR: δ_{H} (DMSO-d_6): 11,00 (1H, br), 10,79 (0,9H, m), 10,2 (0,1H, m), 7,88 (0,9H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,70 (0,1H, m), 7,50 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,22 (2H, m), 5,93 (1H, s), 4,40-3,60 (7H, m), 2,93 (3H, s), 2,70-1,40 (27H, m); LC/MS (99%, $t_r=1,13\text{min}$): $m/z=522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 521,6).



5 **[0732]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **373** se preparó utilizando 2-(piperazin-1-il)acetato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 81%).

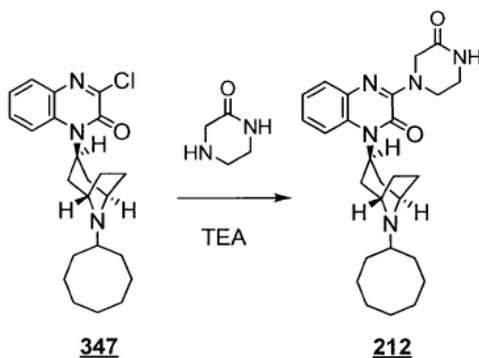
10 **[0733]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **373**, 2-(4-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperazin-1-il)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

15 **[0734]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **373**: ^1H NMR: δ_{H} (DMSO- d_6): 1,19 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,32-2,40 (23H, m), 2,64 (4H, t, $J=4,56\text{Hz}$), 3,27 (2H, s), 3,62 (2H, br s), 3,79 (4H, br s), 4,09 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 7,20 (1H, t, $J=7,35\text{Hz}$), 7,31 (1H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 7,37 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,45 (1H, d, $J=4,56\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 536).

20 **[0735]** El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **337** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **373** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 70%).

25 **[0736]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **337**, ácido 2-(4-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperazin-1-il)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

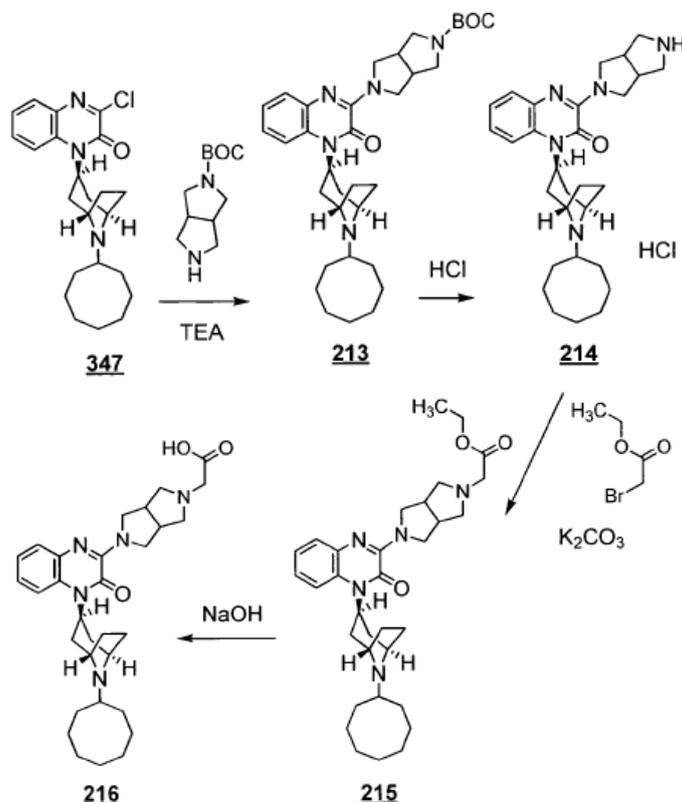
30 **[0737]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **337**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 1,31-2,35 (22H, m), 2,61 (2H, dd, $J=20,78, 11,66\text{Hz}$), 2,93 (1H, s), 3,01 (4H, s), 3,59 (2H, s), 3,95 (4H, s), 4,21 (2H, s), 5,10 (0,1H, s), 5,83-5,96 (0,9H, m), 7,22-7,36 (2H, m), 7,48 (1H, dd, $J=7,60, 1,52\text{Hz}$), 7,78 (0,1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,90 (0,9H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 9,84 (0,1H, s), 10,64 (0,9H, s), 12,18 (1H, br s); LC/MS ($t_r=1,10\text{min}$): $m/z=508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 508).



35 **[0738]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **212** se preparó utilizando piperazin-2-ona en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 99%).

35 **[0739]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **212**, 1-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(3-oxopiperazin-1-il)-quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0740] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **212**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,35-2,42 (23H, m), 3,57 (2H, s), 3,66 (2H, s), 4,17 (2H, s), 4,52 (2H, s), 5,19 (1H, br s), 6,53 (1H, br s), 7,18-7,32 (2H, m), 7,41 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,56 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$); LC/MS ($t_r=1,66\text{min}$): $m/z=464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 464).



- 5 **[0741]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **213** se preparó utilizando hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 98%).
- [0742]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **213**, 5-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- 10 **[0743]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **213**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO) 7,34 (1H, d, J=8,0Hz), 7,28 (1H, d, J=8,0Hz), 7,18 (1H, t, J=8,0Hz), 7,15 (1H, d, J=8,0Hz), 5,10 (1H, br), 4,08 (2H, br), 3,80-3,50 (4H, m), 3,18 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,34 (1H, m), 2,16 (2H, m), 2,10-1,45 (22H, m), 1,39 (9H, s); LC/MS: *m/z*=576 [M+H]⁺ (Calculado: 575,3).
- 15 **[0744]** El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **214** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **213** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7 (rendimiento 99%).
- 20 **[0745]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **214**, 1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- 25 **[0746]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **214**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 10,73 (1H, m), 9,69 (1H, m), 9,62 (1H, m), 7,88 (1H, d, J=8,0Hz), 7,65 (1H, d, J=8,0Hz), 7,28 (2H, m), 5,88 (1H, m), 4,22 (2H, m), 4,20-3,90 (4H, m), 3,45 (2H, m), 3,15 (4H, m), 2,90 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,40-1,30 (20H, m); LC/MS: *m/z*=476 [M+H]⁺ (Calculado: 475,3).
- 30 **[0747]** A una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionaron 2-bromoacetato de etilo (55 mg, 0,328 mmol, Sigma-Aldrich) y K₂CO₃ (151 mg, 1,094 mmol) a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **214** (150 mg, 0,273 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a aproximadamente 25°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo tres veces con EtOAc (10 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secaron (MgSO₄), y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl₃:MeOH 100%:0% a CHCl₃:MeOH 90%:10% para
- 35

proporcionar 135 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **215** en forma de sólido amorfo blanco (rendimiento 88%).

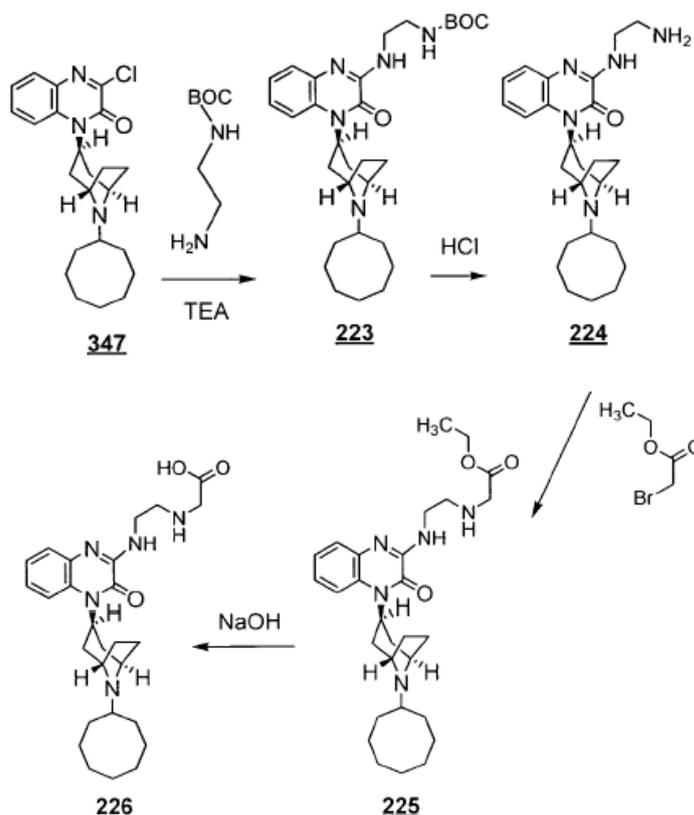
5 **[0748]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **215**, 2-(5-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 **[0749]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **215**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 10,40 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20 (2H, m), 5,70 (1H, m), 4,30-3,80 (8H, m), 3,20-2,80 (6H, m), 2,80-1,30 (23H, m); LC/MS: $m/z=562$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 561,3).

15 **[0750]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **216** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **215** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 70%).

[0751] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **216**, ácido 2-(5-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20 **[0752]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **216**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 10,40 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20 (2H, m), 5,70 (1H, m), 4,30-3,80 (8H, m), 3,20-2,80 (6H, m), 2,80-1,30 (23H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,20\text{min}$): $m/z=534$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 533,5).



25

30 **[0753]** De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **216**, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **226** se preparó utilizando 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de *tert*-butil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (rendimiento 17% para cuatro etapas).

35 **[0754]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **223**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il amino)etilcarbamato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0755] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **223**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 1,36-2,38 (32H, m), 3,18 (2H, q, $J=5,91\text{Hz}$), 3,42 (2H, q, $J=5,91\text{Hz}$), 3,63 (2H, br s), 5,06 (1H, br s), 6,91-6,94 (1H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,38 (2H, t, $J=6,08\text{Hz}$), 7,56 (1H, s); LC/MS: $m/z=524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 524).

5 **[0756]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **224**, 3-(2-aminoetilamino)-1-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2(1H)-ona, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

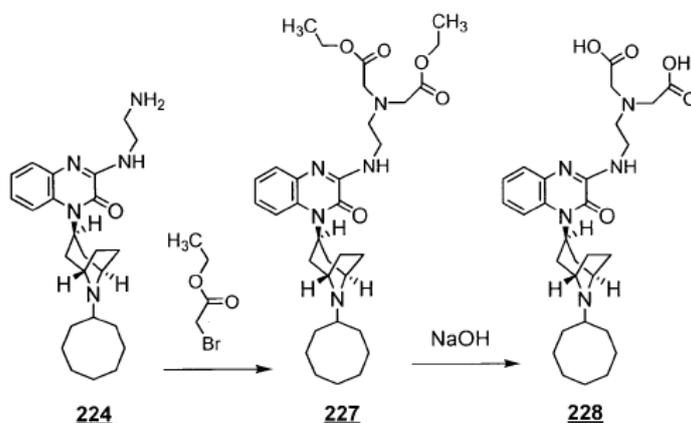
10 **[0757]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **224**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 1,41-2,371 (24H, m), 2,75 (2H, t, $J=6,34\text{Hz}$), 3,36 (2H, t, $J=6,08\text{Hz}$), 3,57 (2H, s), 3,62 (2H, br s), 5,08 (1H, br s), 7,17-7,21 (2H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,50-7,52 (1H, m); LC/MS: $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 424).

15 **[0758]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **225**, 2-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etilamino)acetato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

20 **[0759]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **225**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 1,19 (3H, t, $J=6,84\text{Hz}$), 1,98 (22H, dt, $J=188,24, 72,62\text{Hz}$), 2,74 (2H, d, $J=6,59\text{Hz}$), 2,77-2,78 (1H, m), 2,90 (2H, d, $J=6,59\text{Hz}$), 3,37 (2H, d, $J=6,59\text{Hz}$), 3,63 (2H, s), 4,04-4,11 (2H, m), 5,08 (1H, s), 7,16-7,25 (2H, m), 7,38 (2H, dd, $J=12,67, 8,62\text{Hz}$), 7,49 (1H, d, $J=5,07\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, $J=5,58\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=255,5$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ (Calculado: 255,5).

25 **[0760]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **226**, ácido 2-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)etilamino) acético, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

[0761] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **226**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 1,98 (23H, dtt, $J=301,97, 81,62, 34,22\text{Hz}$), 3,14 (2H, d, $J=5,07\text{Hz}$), 3,43 (2H, s), 3,62 (2H, d, $J=5,07\text{Hz}$), 4,17 (2H, s), 5,61 (1H, br s), 7,12 (1H, s), 7,20 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,43 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,57 (1H, s), 7,94 (1H, s), 10,72 (1H, brs); LC/MS ($t_{\text{r}}=1,01\text{min}$): $m/z=482$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 481,6).



30 **[0762]** A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **224** (38 mg, 0,090 mmol) y DMF (1 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó una solución de 2-bromoacetato de etilo (0,187 mL, 0,188 mmol) en MeCN (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a aproximadamente 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc (20 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (Yamazen, S (amino)) eluida con un gradiente desde hexanos:EtOAc 95%:5% a hexanos:EtOAc 75%:25% para proporcionar 28,8 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **227** en forma de sólido amarillo (rendimiento 54%).

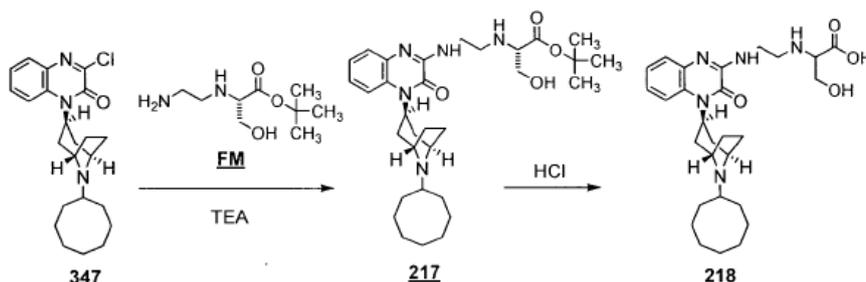
35 **[0763]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **227**, 2,2'-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)etilazanodiyl)diacetato de dietilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

40 **[0764]** compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **227**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 1,17 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,18 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,31-2,42 (23H, m), 2,91 (2H, s), 3,42 (2H, s), 3,58 (4H, d, $J=3,55\text{Hz}$), 3,64 (2H, s), 4,02-4,11 (4H, m), 5,05 (1H, br s), 7,15-7,26 (2H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,42-7,48 (1H, m); LC/MS: $m/z=298,5$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ (Calculado: 298,5).

[0765] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **228** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **227** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 56%).

5 [0766] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **228**, ácido 2,2'-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il amino)etilazano)diacético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [0767] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **228**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 1,31-2,81 (22H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,51 (4H, s), 4,24 (2H, s), 5,11 (0,1H, s), 5,65 (0,9H, s), 7,19-7,26 (2H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,67-7,75 (2H, br m), 9,22 (0,1H, s), 9,95 (0,9H, s), 12,33 (1H, br s); LC/MS ($t_{\text{r}}=1,36\text{min}$): $m/z=540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 540).



15

[0768] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **217** se preparó utilizando 2-(2-aminoetilamino)-3-hidroxiopropanoato de (S)-*tert*-butilo (**FM**) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 99%).

20 [0769] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **217**, 2-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il amino)etilamino)-3-hidroxiopropanoato de (S)-*tert*-butilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

25 [0770] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **217**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,36-2,42 (32H, m), 2,77-2,85 (1H, m), 2,93 (1H, br s), 3,02-3,10 (1H, m), 3,33 (1H, dd, $J=6,59, 4,56\text{Hz}$), 3,52-3,58 (2H, m), 3,62-3,81 (4H, m), 5,15 (1H, br s), 6,64 (1H, br s), 7,17-7,23 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,50-7,56 (1H, m); LC/MS: $m/z=568$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 568).

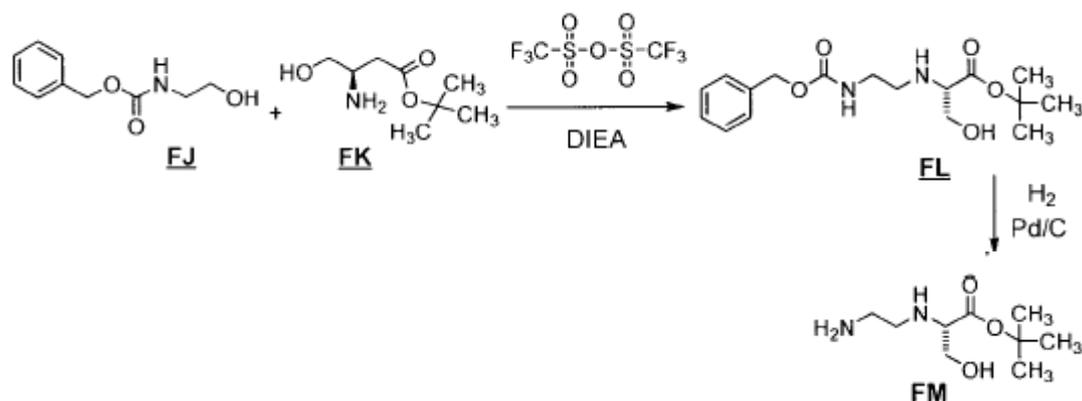
30 [0771] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **217** (260 mg, 0,458 mmol) y dioxano (6 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó HCl 4N en dioxano (2 mL, 8,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 50°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se filtró con un embudo de Hirsch, se lavó con dioxano, se secó bajo presión reducida durante 8 horas a 85°C , y a continuación se cromatografió con un aparato de cromatografía de fase reversa (Gilson Inc, Middletown WI). La fracción recogida se secó bajo presión reducida para proporcionar 112 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **218** (rendimiento 48%).

35

[0772] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **218**, ácido 2-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)etilamino)-3-hidroxiopropanoico, se confirmó utilizando NMR y LC/MS.

40 [0773] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **218**: ^1H NMR: δ_{H} (DMSO- d_6): 1,29-2,40 (21H, m), 2,53-2,73 (2H, m), 2,90 (1H, br s), 3,22 (3H, t, $J=5,32\text{Hz}$), 3,62-3,75 (3H, m), 3,84 (2H, ddd, $J=25,73, 11,79, 3,93\text{Hz}$), 4,16 (2H, d, $J=24,33\text{Hz}$), 5,12 (0,1H, br s), 5,78 (0,9H, br s), 7,12-7,23 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J=7,1\text{Hz}$), 7,68-7,78 (1H, m), 8,00 (1H, t, $J=5,58\text{Hz}$), 9,84 (0,1H, br s), 10,76 (0,9H, br s); LC/MS ($t_{\text{r}}=1,09\text{min}$): $m/z=512$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 512).

45 [0774] El compuesto de Fórmula **FM** se preparó de la manera siguiente:



5 **[0775]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 2-hidroxietilcarbamato de bencilo (**FJ**, 1000 mg, 5,12 mmol) y CH₂Cl₂ (13 mL) a una temperatura desde -20°C a -17°C se adicionaron DIEA (2340 µL, 13,40 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (909 µL, 5,38 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a una temperatura de -20°C. A continuación, se adicionó lentamente 3-amino-4-hidroxibutanoato de (*R*)-*tert*-butilo (**FK**, 1239 mg, 7,68 mmol, Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas a medida que su temperatura aumentaba desde -20°C a -5°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y a continuación se extrajo 3 veces con CHCl₃ (30 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió con una columna amino-gel de sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 20%:80% a EtOAc:n-hexano 80%:20% para proporcionar 921 mg del compuesto de Fórmula **FL** en forma de un aceite amarillo (rendimiento 53%).

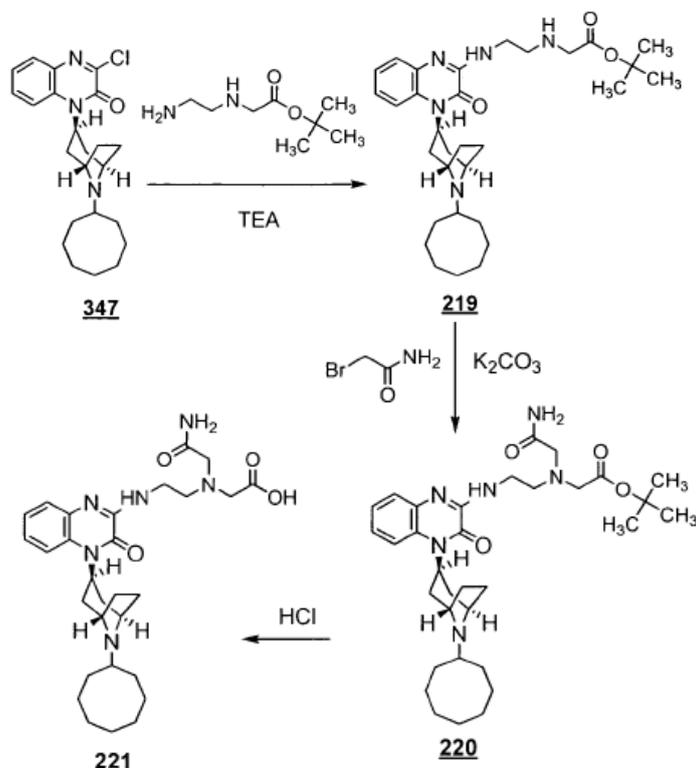
15 **[0776]** La identidad del compuesto de Fórmula **FL**, 2-(2-(benciloxicarboniloamino)etilamino)-3-hidroxipropanoato de (*S*)-*tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

20 **[0777]** Compuesto **FL**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,46 (9H, s), 2,61-2,70 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,30-3,42 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J=10,90, 6,84Hz), 3,74 (1H, dd, J=10,65, 4,56Hz), 5,10 (2H, s), 5,21 (1H, br s), 7,31-7,37 (5H, m); LC/MS: *m/z*=339 [M+H]⁺ (Calculado: 339).

25 **[0778]** Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FL** (906 mg, 2,68 mmol), 10% paladio sobre carbono, 50% en húmedo (285 mg, 0,134 mmol), y MeOH (10 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. El Pd/C se filtró, la mezcla se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 651 mg del compuesto de Fórmula **FM** en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento >98%).

30 **[0779]** La identidad del compuesto de Fórmula **FM**, (2-(2-aminoetilamino)-3-hidroxipropanoato de (*S*)-*tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[0780] Compuesto **FM**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,47 (9H, s), 2,55-2,64 (1H, m), 2,78-2,86 (3H, m), 3,27 (1H, dd, J=6,84, 4,31Hz), 3,55 (1H, dd, J=10,65, 6,59Hz), 3,77 (1H, dd, J=10,90, 4,31Hz); LC/MS: *m/z*=205 [M+H]⁺ (Calculado: 205).



5 **[0781]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **219** se preparó utilizando 2-(2-aminoetilamino)acetato de *tert*-butilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 86%).

10 **[0782]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **219**, 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)etilamino)acetato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

15 **[0783]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **219**: ¹H NMR: δ_H (CDCl₃): 1,35-1,89 (2H, m), 1,98-2,03 (1H, m), 2,13-2,42 (4H, m), 2,91 (2H, t, J=5,83Hz), 3,34 (2H, s), 3,61 (2H, q, J=5,91Hz), 3,66 (2H, br s), 5,13 (1H, br s), 6,69 (1H, s), 7,16-7,22 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,49-7,55 (1H, m); LC/MS: *m/z*=538 [M+H]⁺ (Calculado: 538).

20 **[0784]** A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **219** (305 mg, 0,567 mmol) y MeCN (5 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 2-bromoacetamida (86 mg, 0,624 mmol, Sigma-Aldrich) y K₂CO₃ (86 mg, 0,624 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con CHCl₃ (20 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (Yamazen, M (amino)) eluida con un gradiente desde hexanos:EtOAc 60%:40% a hexanos:EtOAc 0%:100% para proporcionar unas fracciones. Las fracciones se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido amorfo incoloro el cual se cromatografió con una columna de gel de sílice (Yamazen, M (amino)) eluida con un gradiente desde CHCl₃:(MeOH:NH₃=10:1) 99%:1% a CHCl₃:(MeOH:NH₃=10:1) 90%:10% para proporcionar 252 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **220** (rendimiento 75%).

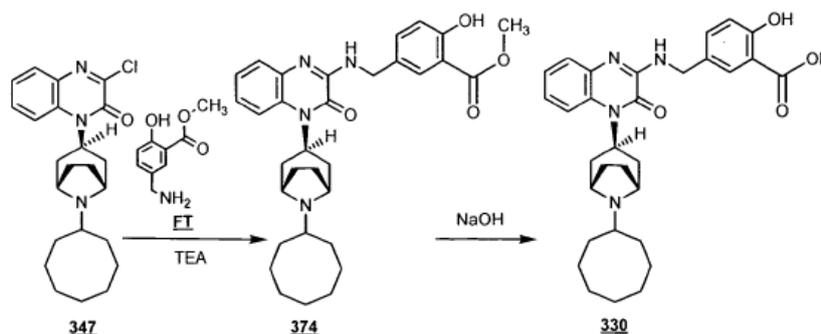
25 **[0785]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **220**, 2-((2-amino-2-oxoetil)(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)etil)amino)acetato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

30 **[0786]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **220**: ¹H NMR: δ_H (CDCl₃): 1,35-2,41 (32H, m), 2,96 (2H, t, J=4,82Hz), 3,33 (2H, s), 3,38 (2H, s), 3,57-3,63 (2H, m), 3,66 (2H, br s), 5,18 (1H, br s), 5,40 (1H, br s), 6,65 (1H, br s), 7,17-7,23 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,55 (1H, br s); LC/MS: *m/z*=595 [M+H]⁺ (Calculado: 595).

35 **[0787]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **221** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **220** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **218** (rendimiento 96%).

[0788] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **221**, ácido 2-((2-amino-2-oxoetil)(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etil)amino)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

5 **[0789]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **221**: ^1H NMR: δ_{H} (CD_3OD): 1,35-2,43 (20H, m), 2,61-2,74 (2H, m), 2,95-3,12 (3H, m), 3,34-3,71 (6H, m), 4,17 (2H, br s), 5,45 (1H, br s), 7,25-7,15 (2H, m), 7,46 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$); LC/MS ($t_{\text{r}}=1,06\text{min}$): $m/z=539$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 539).



10

[0790] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **374**, 5-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-metil)-2-hidroxibenzoato de metilo (**FT**) en lugar de clorhidrato de serina amida. El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **211** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **374** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 9% para dos etapas).

15

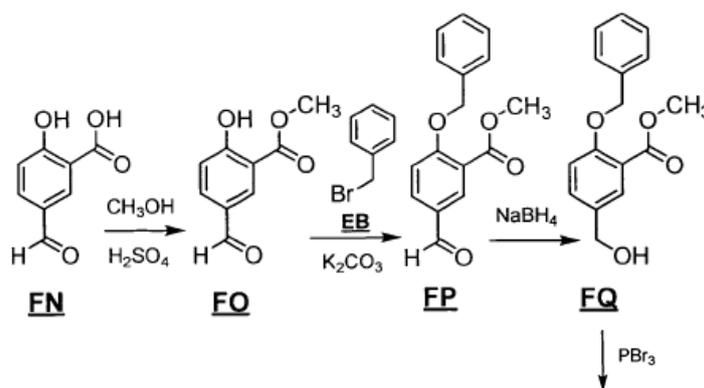
[0791] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **330**, ácido 5-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)metil)-2-hidroxibenzoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20

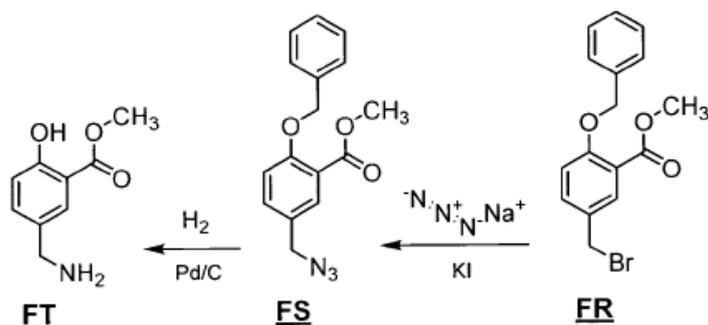
[0792] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **330**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 13,97 (br, 1H), 11,16 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,51 (br, 1H), 7,78-7,91 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 2H), 6,90-6,92 (m, 1H), 5,85-5,90 (m, 1H), 4,45-4,57 (m, 2H), 4,19-0,36 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,59-2,64 (m, 2H), 1,16-2,34 (m, 20H); LC/MS: $m/z=568$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 567).

25

[0793] Se preparó 5-(Aminometil)-2-hidroxibenzoato de metilo (**FT**) de la manera siguiente:

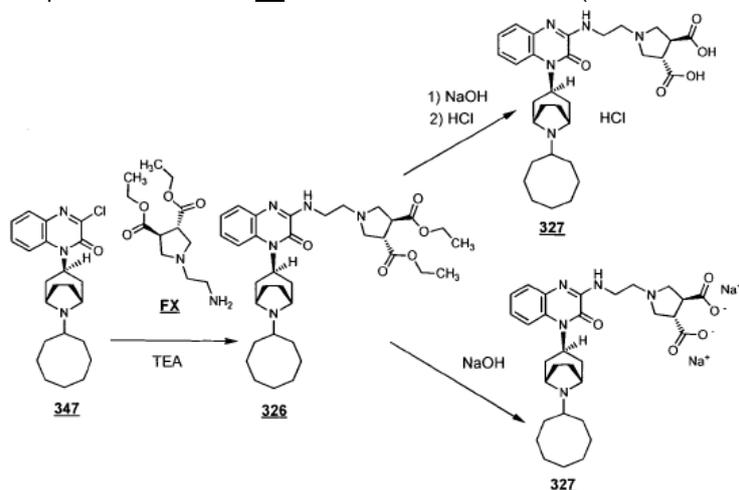


30



[0794] Una mezcla de reacción de ácido 5-formil-2-hidroxibenzoico (**FN**, 5,00 g, 30,1 mmol, Sigma-Aldrich), H₂SO₄ concentrado (2,00 mL), y MeOH (50 mL) se agitó bajo reflujo durante 24 horas. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5,36 g del compuesto de Fórmula **FO**, 5-formil-2-hidroxibenzoato de metilo, en forma de un aceite incoloro (rendimiento 99%). Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FO** (5,36 g, 29,7 mmol), el compuesto de Fórmula **EB** (3,89 mL, 32,8 mmol), K₂CO₃ (4,93 g, 35,7 mmol), y acetona (150 mL) se agitó bajo reflujo durante 22 horas. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,92 g del compuesto de Fórmula **FP**, 2-(benziloxi)-5-formilbenzoato de metilo, en forma de sólido blanco (rendimiento 61%). Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FP** (4,40g, 16,3 mmol), tetrahidroborato de sodio (738 mg, 19,5 mmol), y THF (50 mL) se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0°C, se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C, y se agitó durante 1 hora más. A continuación, la mezcla de reacción se fraccionó entre EtOAc y agua. La fracción orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde hexano:EtOAc 100%:0% a hexano:EtOAc 50%:50% para proporcionar 3,98 g del compuesto de Fórmula **FQ**, 2-(benziloxi)-5-(hidroximetil)benzoato de metilo, en forma de un aceite incoloro (rendimiento 90%).

[0795] Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FQ** (3,98 g, 14,6 mmol), tribromuro de fósforo (687 mL, 7,31 mmol, Sigma-Aldrich), y éter dietílico (100 mL) se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se fraccionó entre éter dietílico y agua. La fracción orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,90 g del compuesto de Fórmula **FR**, 2-(benziloxi)-5-(bromometil)benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento >99%). Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FR** (4,90g, 14,6 mmol), azida de sodio (1,05 g, 16,1 mmol), yoduro de potasio (cantidad catalítica, Sigma-Aldrich), y DMF (100 mL) se agitó durante 20 horas a una temperatura de aproximadamente 25°C. A continuación, la mezcla de reacción se fraccionó entre EtOAc y agua. La fracción orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde hexano:EtOAc 100%:0% a hexano:EtOAc 50%:50% para proporcionar 2,82 g del compuesto de Fórmula **FS**, 5-(azidometil)-2-(benziloxi)benzoato de metilo, en forma de un aceite incoloro (rendimiento 65%). Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FS** (1,28 g, 4,30 mmol), 20% en peso de paladio sobre carbono (120 mg), MeOH (5 mL), y EtOAc (10 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 5 horas. El Pd/C se filtró con un lecho de CELITE, la mezcla se lavó con EtOAc, y a continuación se concentró bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo. El primer residuo se suspendió en MeOH, el sólido insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un segundo residuo. El segundo residuo se lavó con EtOAc para proporcionar 438 mg del compuesto de Fórmula **FT** en forma de sólido marrón (rendimiento 56%).



[0796] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326** se preparó utilizando (1-(2-aminoetil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de 3S,4S)-dietilo (**FX**) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 75%).

5 [0797] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326**, 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)etil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3S,4S)-dietilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [0798] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,51 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,10 (s, br, 1H), 4,12 (dd, 4H), 3,7 (s, br, 2H), 3,60(m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (s, br, 1H), 2,38-1,35 (m, 22H), 1,25 (t, 6H); LC/MS: $m/z=566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 565).

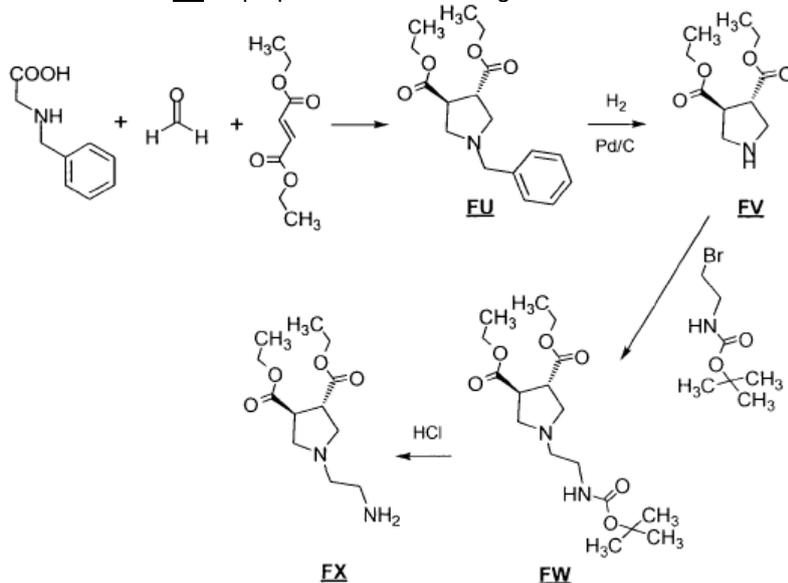
15 [0799] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 60%).

[0800] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327**, ácido (3S,4S)-1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il-amino)etil)pirrolidin-3,4-dicarboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20 [0801] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,36-7,38 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 5,27-5,09 (s, br, 1H), 3,60 (s, br, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 2,89 (t, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,72-2,53 (m, 3H), 2,46-2,36 (s, br, 1H), 2,27-1,36 (m, 22H); LC/MS: $m/z=566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 565).

25 [0802] La sal de sodio del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327** se preparó de la manera siguiente. A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326** (65 mg, 0,1 mmol) y 95% etanol (3 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó NaOH 2N acuoso (0,1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a aproximadamente 25°C durante 2 horas después de lo cual se formó un precipitado blanco. El precipitado se recogió y se secó bajo presión reducida para proporcionar 42,1 mg de la sal de sodio del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327** (rendimiento 71%).

30 [0803] El compuesto de Fórmula **FX** se preparó de la manera siguiente:



35 [0804] A una mezcla de fumarato de dietilo (8,68 g, 50,4 mmol, Sigma-Aldrich) y tolueno (800 mL) a 105°C se adicionó gota a gota durante 1h una mezcla de formaldehído, en forma de paraformaldehído, (10,2 g, 339 mmol (basado en el peso molecular del monómero del formaldehído), Sigma-Aldrich) y ácido 2-(bencilamino)acético (12,2 g, 60,5 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 16 horas en un aparato que contiene una trampa de Dean-Stark. Después de una concentración bajo presión reducida, el residuo se disolvió en hexanos, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. La cromatografía *flash* del aceite en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos 1:5 proporcionó 13,8 g del compuesto de Fórmula **FU** en forma de un aceite incoloro (rendimiento 74%).

40

[0805] La identidad del compuesto de Fórmula **FU**, 1-bencilpirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3S,4S)-dietilo, se confirmó utilizando TLC y LC/MS.

5 [0806] Compuesto **FU**: TLC (SiO₂) EtOAc:hexanos: 1:1: Rf=0,8 con reactivo de Dragendorff, detección UV ; LC/MS: $m/z=306$ [M+H]⁺ (Calculado: 305).

10 [0807] Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FU** (4,08 g, 13,4 mmol), 10% paladio sobre carbono (4,7 g), y MeOH se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 2 horas. El Pd/C se filtró con un lecho de CELITE y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2,89 g del compuesto de Fórmula **FV** en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento >98%).

[0808] La identidad del compuesto de Fórmula **FV**, pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3S,4S)-dietilo, se confirmó utilizando TLC y LC/MS.

15 [0809] Compuesto **FV**: TLC (SiO₂) EtOAc:hexanos: 1:3: Rf=0,1 con reactivo de Dragendorff, detección UV; LC/MS: $m/z=216$ [M+H]⁺ (Calculado: 215).

20 [0810] A una mezcla del compuesto de Fórmula **FV** (2,4 g, 11,2 mmol) y DMF seco (150 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo (2,7 g, 12,3 mmol, Sigma-Aldrich) y TEA (22,4 mmol, 3,1 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 18 horas a esa temperatura. A continuación los sólidos se filtraron, el filtrado se lavó con salmuera, y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (100 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite. La cromatografía *flash* del aceite en una columna de sílice eluida con CH₂Cl₂:MeOH 9:1 proporcionó 2,59 g del compuesto de Fórmula **FW** en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 65%).

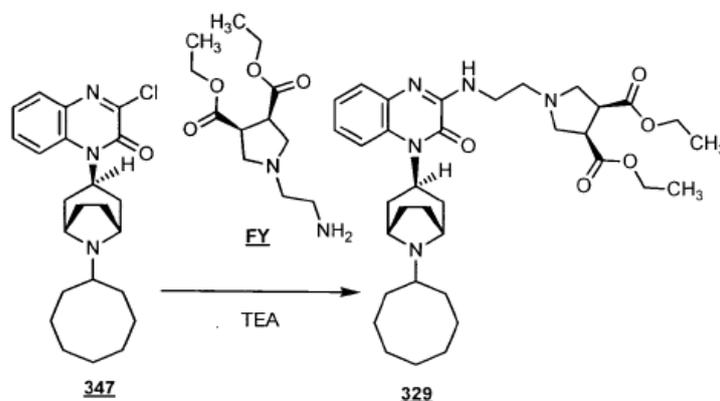
[0811] La identidad del compuesto de Fórmula **FW**, 1-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3S,4S)-dietilo, se confirmó utilizando TLC y LC/MS.

30 [0812] Compuesto **FW**: TLC (SiO₂) EtOAc:hexanos 5:1: Rf=0,6 con reactivo de Dragendorff, detección UV; LC/MS: $m/z=359$ [M+H]⁺ (Calculado: 358).

35 [0813] A una mezcla del compuesto de Fórmula **FW** (1,5 g, 4,2 mmol) y EtOAc a 0°C se adicionó lentamente HCl 4N en EtOAc (4,5 mL). Después de calentarse a una temperatura de aproximadamente 25°C y agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se volvió turbia, indicando la formación de una sal de HCl. Después de una concentración bajo presión reducida, el residuo se lavó con éter dietílico y los sólidos se filtraron y se secaron bajo presión reducida durante 16 horas para proporcionar 1,08 g del compuesto de Fórmula **FX** en forma de sólido blanco (rendimiento 90%).

40 [0814] La identidad del compuesto de Fórmula **FX** se confirmó utilizando LC/MS.

[0815] Compuesto **FX**: LC/MS: $m/z=259$ [M+H]⁺ (Calculado: 258).



45 [0816] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **329** se preparó utilizando 1-(2-aminoetil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3R,4S)-dietilo (**FY**) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 86%).

50 [0817] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **329**, 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)etil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3R,4S)-dietilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

5 **[0818]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **329**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,49-5,56 (m, 1H), 7,45-7,49 (s, br, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,77-6,67 (s, br, 1H), 5,64-4,86 (s, br., 1H), 4,17-4,12(dd, $J=9,1, 8,2\text{Hz}$, 4H), 3,72 (s, br, 2H), 3,62-3,58 (dd, $J=5,8, 11,5\text{Hz}$, 2H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,82-2,74 (m, 4H), 2,5-1,25(m, 23H), 1,15(t, $J=7,1\text{Hz}$, 6H); LC/MS: $m/z=566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 565).

10 **[0819]** De manera similar a la preparación anterior del compuesto de Fórmula **FX**, se preparó el compuesto de Fórmula **FY** excepto que se usó maleato de dietilo (Sigma-Aldrich) en lugar de fumarato de dietilo (rendimiento 30% para cuatro etapas).

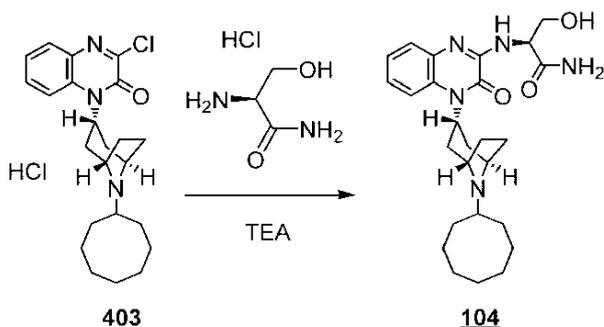
[0820] La identidad del compuesto de Fórmula **FY** se confirmó utilizando LC/MS.

[0821] Compuesto **FY**: LC/MS: $m/z=259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 258).

15 5.17 Ejemplo 17

[0822] De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347** a partir del compuesto de fórmula **EH** en el Ejemplo 14, se preparó el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403**, es decir, 3-cloro-1-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-quino-oxalin-2(1*H*)-ona o el isómero *exo*, a partir del compuesto de la fórmula **EI**.

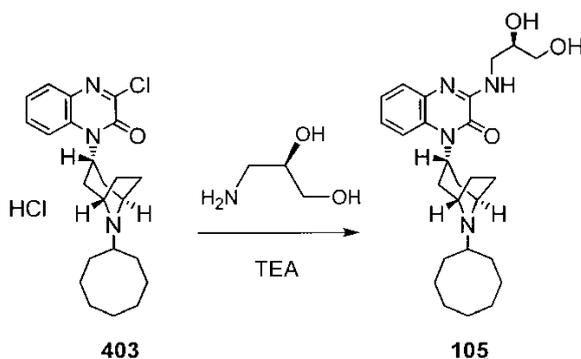
[0823] De una forma similar al Ejemplo 15, se preparó el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403** (rendimiento 61%).



25 **[0824]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **104**, (2*S*)-2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxiopropanamida, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

30 **[0825]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **104**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,70 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,38 (1H, t, $J=4,82\text{Hz}$), 7,19 (4H, m), 5,02 (2H, m), 4,47-4,43 (1H, m), 3,68 (4H, m), 2,81 (2H, m), 1,58 (21H, m); LC/MS (96%, $t_r=1,14\text{min}$): $m/z=468,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 467,6).

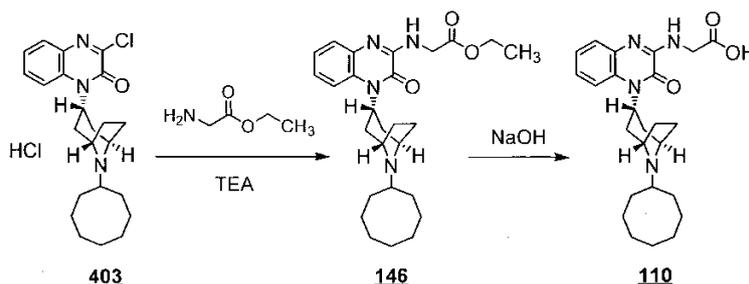
35 **[0826]** De una manera similar a la preparación anterior del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **104**, se preparó el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403** excepto que se utilizó (*R*)-3-amino-1,2-propanodiol (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 70%).



[0827] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **105**, 1-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-((*R*)-2,3-dihidroxiopropilamino)-quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

5 **[0828]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **105**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 9,38 (0,1H, s), 7,69 (0,9H, s), 7,31 (4H, m), 5,00 (1,5H, d, $J=5,07\text{Hz}$), 4,71 (1H, t, $J=5,58\text{Hz}$), 4,28 (0,5H, s), 3,71 (1H, t, $J=5,83\text{Hz}$), 3,55 (2H, t, $J=6,59\text{Hz}$), 3,39 (3H, m), 2,80 (2H, br), 1,64 (23H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,14\text{min}$): $m/z=455,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calculado: 454,6).

10 **[0829]** De una manera similar a la preparación de Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **144** y **106** en el Ejemplo 16, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **403**.



15 **[0830]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **146**, 2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

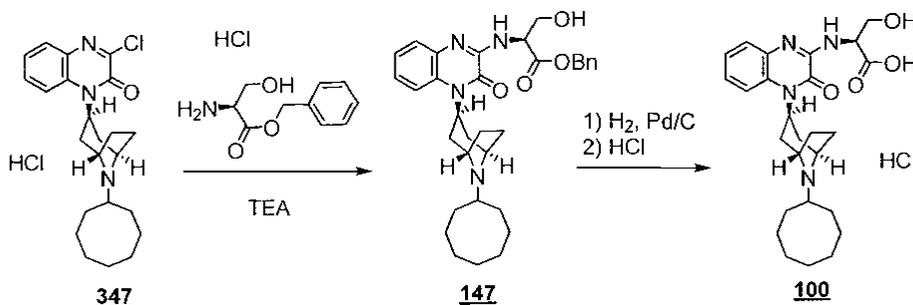
20 **[0831]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **146**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,92 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,36 (1H, dd, $J=7,60, 2,03\text{Hz}$), 7,21 (2H, q, $J=7,94\text{Hz}$), 4,98 (1H, br), 4,15-4,08 (2H, m), 3,55 (2H, s), 2,80 (2H, s), 1,57 (23H, m).

25 **[0832]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **110**, ácido 2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

30 **[0833]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **110**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,68 (1H, s), 7,53 (1H, t, $J=5,32\text{Hz}$), 7,40-7,38 (1H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 5,02 (1H, br), 3,85 (2H, d, $J=5,07\text{Hz}$), 3,66 (2H, s), 2,82 (2H, s), 1,97-1,41 (21H, m); LC/MS (98%, $t_{\text{r}}=1,38\text{min}$): $m/z=439,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calculado: 438,6).

5.18 Ejemplo 18

[0834] De una forma similar al Ejemplo 15, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada se prepararon a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **347**.



35 **[0835]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **147** se preparó utilizando éster bencílico de L-serina (es decir, clorhidrato de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (*S*)-bencilo, Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 93%).

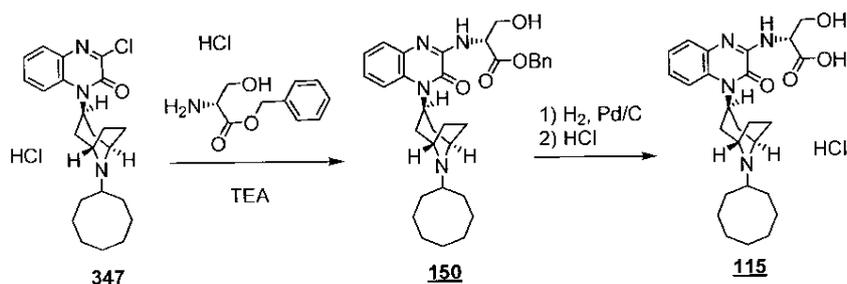
40 **[0836]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituada **147**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxiopropanoato de (2*S*)-bencilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[0837] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **147**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,39-7,28 (9H, m), 4,68-4,64 (1H, m), 4,49 (2H, d, $J=6,08\text{Hz}$), 4,04-3,87 (2H, m), 3,62 (2H, t, $J=5,58\text{Hz}$), 2,37 (1H, s), 2,28-2,18 (2H, m), 2,03 (4H, d, $J=34,47\text{Hz}$), 1,79-1,39 (17H, m).

5 **[0838]** Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **147** (176 mg, 0,32 mmol), paladio sobre carbono 10% (20 mg), y MeOH (3 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. Después de filtrar el Pd/C, la mezcla se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl_3 :MeOH:amoníaco acuoso 95:5:0,5 a CHCl_3 :MeOH:amoníaco acuoso 4:1:0,1 para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100** en forma de sólido incoloro. Al acidificar el sólido con HCl 2N acuoso (2 mL) se proporcionó un precipitado blanco que se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua (3 mL por cada lavado) para obtener 67 mg del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100** en forma de sólido incoloro (rendimiento 45%).

15 **[0839]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100**, ácido (2*S*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxiopropanoico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

20 **[0840]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,48 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,41 (2H, m), 7,26 (2H, m), 5,91 (1H, t, $J=9,38\text{Hz}$), 4,61-4,57 (1H, m), 4,21 (2H, s), 3,90 (2H, m), 2,94 (1H, s), 2,69 (2H, m), 2,40-1,38 (22H, m); LC/MS (98%, $t_{\text{r}}=1,42\text{min}$): $m/z=469,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calculado: 468,6).



25 **[0841]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **150** se preparó utilizando éster bencílico de D-serina (es decir, clorhidrato de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (*R*)-bencilo, Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 62%).

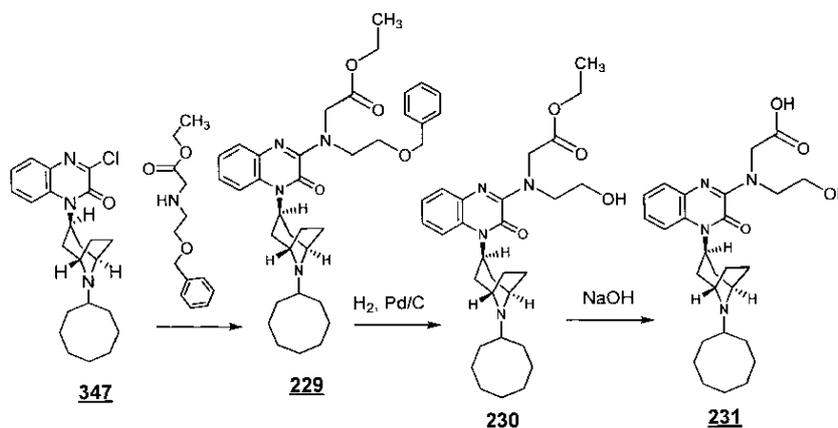
30 **[0842]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **150**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxiopropanoato de (*2R*)-bencilo, se confirmó utilizando MS.

[0843] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **150**: MS: $m/z=559,3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calculado: 558,3).

35 **[0844]** De una manera similar a la preparación anterior del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **147**, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **115** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **150** (rendimiento 93%).

40 **[0845]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **115**, ácido (2*R*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxiopropanoico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

45 **[0846]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **115**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,60 (0,9H, d, $J=5,07\text{Hz}$), 9,79 (0,1H, s), 7,92 (0,9H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,81 (0,1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,49-7,45 (2H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 6,00-5,91 (0,9H, m), 5,16 (0,1H, s), 4,65-4,62 (1H, m), 4,20 (2H, s), 3,94-3,90 (2H, m), 2,94 (1H, s), 2,78-2,61 (2H, m), 2,28 (6H, m), 2,02-1,37 (14H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,39\text{min}$): $m/z=469,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calculado: 468,6)



[0847] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **229** se preparó utilizando 2-(2-(benciloxi)etilamino)acetato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 76%).

[0848] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **229**, 2-((2-(benciloxi)etil)(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)amino)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0849] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **229**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,43 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,35-7,20 (6H, m), 7,18 (2H, m), 5,20 (1H, m), 4,60 (2H, m), 4,51 (2H, s), 4,14 (1H, q, $H=8,0\text{Hz}$), 4,06 (2H, m), 3,86 (2H, m), 3,63 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,25 (2H, m), 2,10-1,90 (4H, m), 1,90-1,40 (16H, m), 1,25 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=601$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 600,3).

[0850] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **230** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **229** de una manera similar a la descrita anteriormente con la excepción que se omitió el tratamiento ácido (rendimiento 48%).

[0851] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **230**, 2-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)(2-hidroxi)etil)amino)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0852] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **230**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,45 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,35 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,20 (1H, m), 7,15 (1H, m), 5,15 (1H, br), 4,39 (2H, m), 4,25 (2H, q, $J=8,0\text{Hz}$), 4,02 (2H, m), 3,89 (2H, m), 3,64 (2H, m), 2,40-1,30 (23H, m), 1,31 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 510,3).

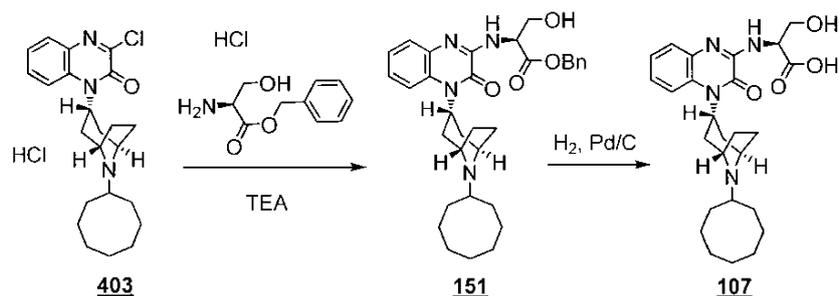
[0853] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **231** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **230** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 62%).

[0854] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **231**, ácido 2-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)(2-hidroxi)etil)amino)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0855] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **231**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,35 (2H, m), 7,24 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,16 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 5,20 (1H, br), 4,48 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,66 (2H, m), 2,60-1,30 (23H, m); LC/MS (100%, $t_r=1,47\text{min}$): $m/z=483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 482,3).

5.19 Ejemplo 19

[0856] De una forma similar al Ejemplo 17 con la excepción que se utilizó clorhidrato de éster bencílico de L-serina, se preparó el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403** (rendimiento 50%).



[0857] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **151**, 2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxiopropanoato de (2*S*)-bencilo, se confirmó utilizando MS.

[0858] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **151**: MS: $m/z=559,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 558,7).

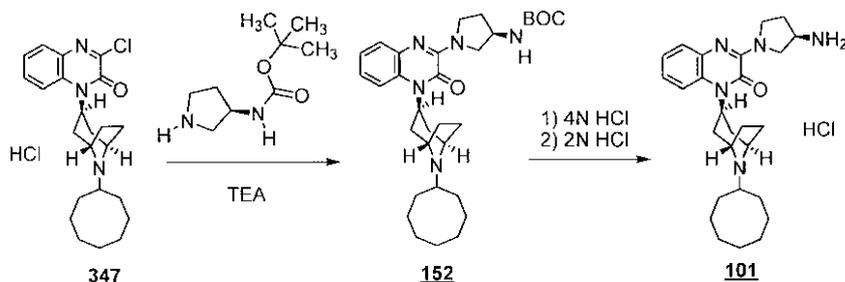
[0859] De una forma similar al Ejemplo 18 con la excepción que se omitió la acidificación, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **107** se preparó a partir del compuesto de fórmula **151** (rendimiento 63%).

[0860] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **107**, ácido (2*S*)-2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxiopropanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0861] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **107**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,75 (1H, s), 7,40 (1H, dd, $J=7,10$, 2,03Hz), 7,26 (3H, m), 4,99 (1H, s), 4,45 (1H, t, $J=3,8\text{Hz}$), 3,86 (4H, m), 2,91 (2H, s), 1,79 (21H, m); LC/MS (100%, $t_r=1,33\text{min}$): $m/z=469,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 468,6).

5.20 Ejemplo 20

[0862] De una forma similar al Ejemplo 15, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **152** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**.



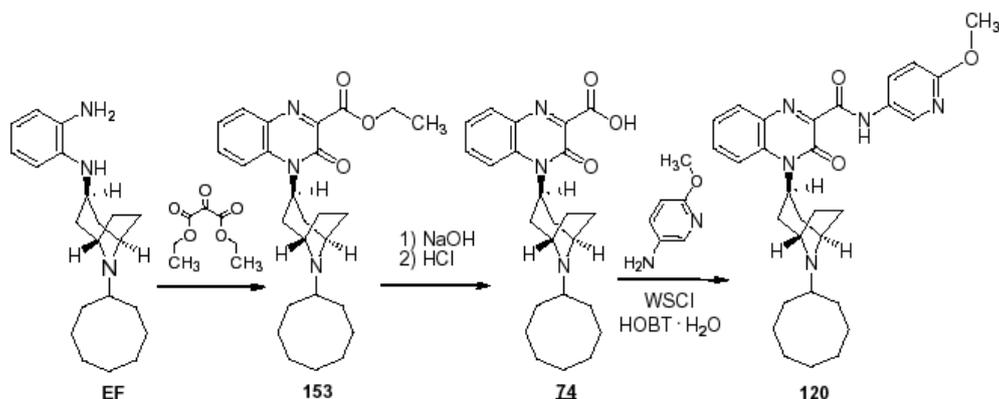
[0863] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **152**, es decir, (3*R*)-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo, se preparó utilizando pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida. De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida libre **101** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **152**. Tras ello, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **101** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento total 84%).

[0864] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **101**, 3-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0865] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **101**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,67 (1H, s), 8,40 (3H, s), 7,85 (1H, d, $J=9,12\text{Hz}$), 7,49 (1H, d, $J=6,08\text{Hz}$), 7,22 (2H, td, $J=8,49$, 5,24Hz), 5,89 (1H, t, $J=9,38\text{Hz}$), 4,22-3,86 (9H, m), 2,92 (1H, s), 2,61 (2H, m), 2,27-1,37 (22H, m); LC/MS (98%, $t_r=0,78\text{min}$): $m/z=450,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 449,6).

5.21 Ejemplo 21

[0866]



5 [0867] De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** a partir del compuesto de fórmula **AB** en el Ejemplo 12, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153** se preparó a partir de 2-oxomalonato de dietilo y el compuesto de fórmula **EF** (rendimiento 40%).

10 [0868] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153**, 4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

15 [0869] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, CDCl_3): 7,91 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,63-7,55 (2H, m), 7,34 (1H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 5,21 (1H, br s), 4,50 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,66 (2H, br s), 2,43-2,15 (5H, m), 2,07-1,93 (2H, m), 1,88-1,35 (20H, m).

20 [0870] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 63%).

25 [0871] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**, ácido 4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

30 [0872] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10,38 (1H, br s), 8,06 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,76 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 7,47 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 6,00-5,91 (1H, m), 4,24 (2H, br s), 2,99-2,89 (1H, m), 2,67-2,59 (2H, m), 2,38-1,38 (20H, m); LC/MS (99%, $t_{\text{r}}=1,02\text{min}$): $m/z=410,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calculado: 409).

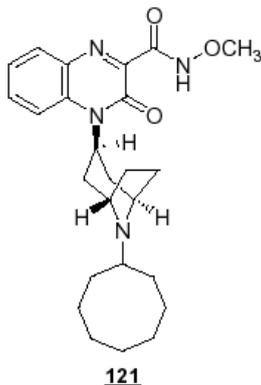
35 [0873] A una temperatura de aproximadamente 25°C , se agitó durante 4 horas una mezcla de reacción del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** (150 mg, 0,37 mmol), 6-metoxipiridin-3-amina (0,55 mmol, Sigma-Aldrich), WSCI (0,74 mmol), y HOBT H_2O (0,74 mmol, Sigma-Aldrich) en DMF (4 mL). La mezcla se detuvo (*quenching*) con NaHCO_3 saturado acuoso, se extrajo tres veces con EtOAc/agua (40 mL para cada extracción), se lavó dos veces con agua (20 mL por cada lavado), se secó (MgSO_4), y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo. El sólido se trituroó con Et_2O :n-hexano:EtOAc 4:1:0,5 (20 mL), se sonicó, y se filtró para obtener un sólido amarillo. El sólido se secó bajo presión reducida a 70°C durante 12 horas para obtener 133 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120** (rendimiento 70%).

40 [0874] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120**, 4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

45 [0875] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10,82 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J=2,53\text{Hz}$), 8,02 (1H, dd, $J=8,87, 2,79\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,77 (1H, d, $J=7,1\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,46 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 5,29 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,65 (2H, s), 2,30-1,37 (23H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,73\text{min}$): $m/z=516,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calculado: 515,7).

5.22 Ejemplo 22

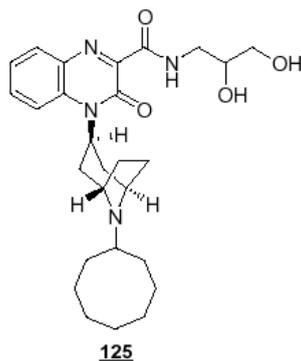
[0876] De una forma similar al Ejemplo 21, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida (isómeros "endo") se prepararon a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**.



[0877] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **121** se preparó utilizando O-metilhidroxilamina (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 54%).

5 **[0878]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **121**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

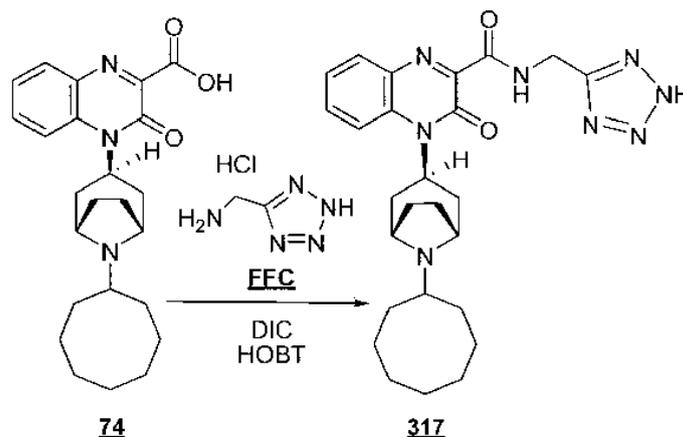
10 **[0879]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **121**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 11,71 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=7,6Hz), 7,77 (1H, s), 7,44 (1H, s), 5,26 (0,8H, s), 4,23 (0,2H, s), 3,74 (3H, s), 3,58 (2H, m), 2,39-1,39 (23H, m); LC/MS (98%, t_{r} =1,20min): m/z =439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 438,6).



15 **[0880]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **125** se preparó utilizando 3-amino-1,2-propanodiol (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 16%).

20 **[0881]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **125**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

25 **[0882]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **125**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,09 (1H, s), 8,17 (1H, d, J=8,11Hz), 7,67 (2H, m), 7,43 (1H, t, J=7,6Hz), 5,30 (1H, br), 3,93 (1H, t, J=4,82Hz), 3,69 (6H, m), 2,37-1,22 (25H, m); LC/MS (96%, t_{r} =1,00min): m/z =483,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 482,6).

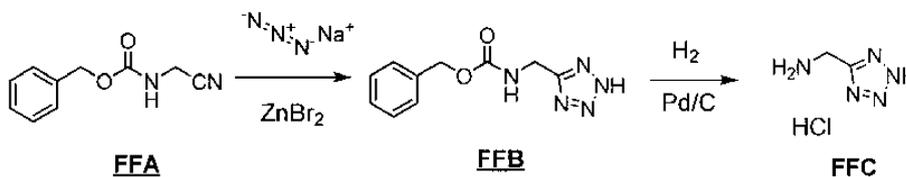


[0883] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **317** se preparó utilizando clorhidrato de (2H-tetrazol-5-il)metanamina (**FFC**) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 29%).

[0884] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **317**, *N*-((2H-tetrazol-5-il)metil)-4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0885] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **317**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 8,06 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$), 7,83-7,84 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 5,57-5,59 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,77-2,80 (m, 2H), 1,47-2,54 (m, 20H); LC/MS: $m/z=491$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 490).

[0886] El clorhidrato de (2H-tetrazol-5-il)metanamina (**FFC**) se preparó de la manera siguiente:

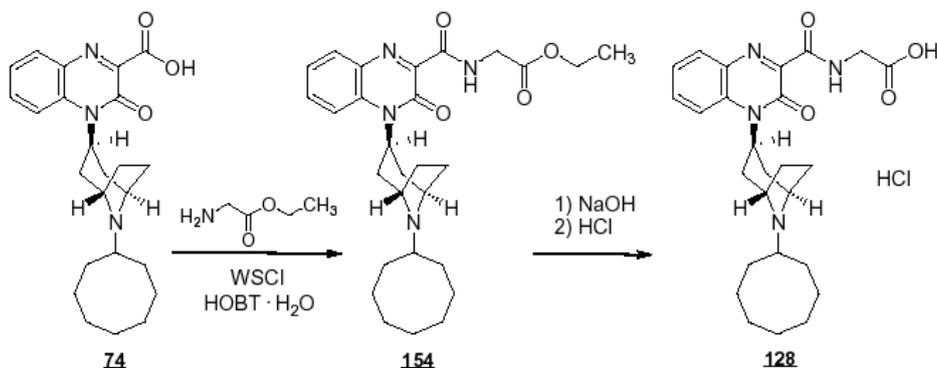


[0887] Una mezcla de cianometilcarbomato de bencilo (**FFA**, 2,00 g, 10,5 mmol, Sigma-Aldrich), azida de sodio (1,37 g, 21,0 mmol), bromuro de zinc (1,18 g, 5,26 mmol, Sigma-Aldrich), 2-propanol (15 mL), y agua (30 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción se adicionó HCl 2N acuoso (7 mL). La mezcla se fraccionó entre EtOAc y agua, la fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener 1,51 g del compuesto de fórmula **FFB** en forma de sólido blanco (rendimiento 61%).

[0888] La identidad del compuesto de fórmula **FFB**, (2H-tetrazol-5-il)metilcarbomato de bencilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0889] Compuesto **FFB**: LC/MS: $m/z=234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 233).

[0890] Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **FFC** (754 mg, 3,23 mmol), 20% paladio sobre carbono (50 mg), y MeOH (8 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora. Se filtró el Pd/C con un lecho de CELITE, la mezcla se lavó con MeOH, y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener 438 mg del compuesto de fórmula **FFC** en forma de un aceite amarillo (rendimiento >98%).



[0891] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **154** se preparó utilizando éster etílico de glicina en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 96%).

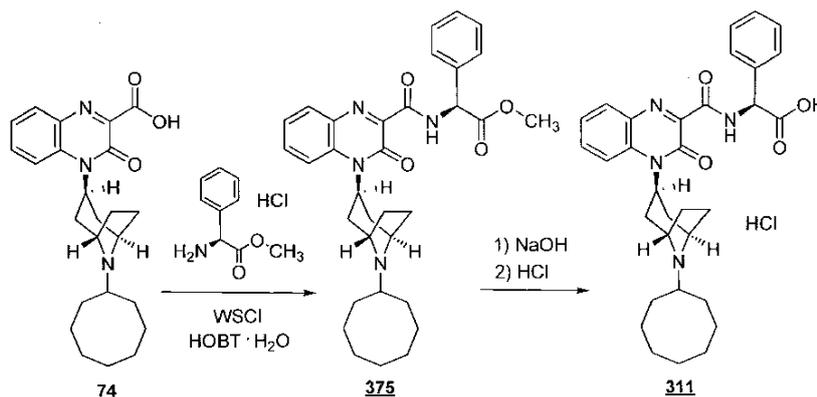
[0892] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **154**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[0893] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **154**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 9,25 (1H, m), 7,90 (1H, t, J=4,06Hz), 7,76 (1H, t, J=7,1Hz), 7,62 (1H, d, J=8,62Hz), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 5,23 (1H, br), 4,13 (4,2H, m), 3,65 (2H, s), 2,37-1,45 (23H, m), 1,23 (3H, t, J=7,1Hz).

[0894] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **128** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **154** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 30%).

[0895] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **128**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0896] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **128**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 12,78-12,74 (1H, m), 10,33 (0,9H, br), 9,38 (0,1H, s), 9,10 (1H, t, J=5,58Hz), 8,04 (1H, d, J=8,11Hz), 7,92 (1H, dd, J=7,86, 1,27Hz), 7,76 (1H, t, J=7,35Hz), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz), 5,93 (0,9H, t, J=9,12Hz), 5,20 (0,1H, s), 4,25 (2H, s), 4,03 (2H, d, J=5,58Hz), 2,94 (1H, s), 2,61 (2H, m), 2,35-1,37 (20H, m); LC/MS (96%, t_{r} =1,18min): m/z =467,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 466,6).



[0897] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **375** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (*S*)-(+)-metilo en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 49%).

[0898] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **375**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-fenilacetato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

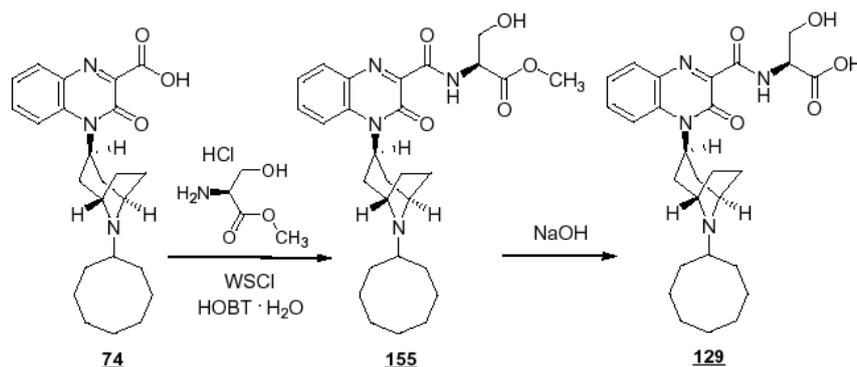
[0899] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **375**: LC/MS: m/z =557 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 556).

[0900] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **311** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **375** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 30%).

[0901] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **311**, ácido (S)-2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-fenilacético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

5

[0902] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **311**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,69-7,96 (m, 3H), 7,24-7,45 (m, 6H), 5,61 (s, 1H), 5,21-5,55 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 2H), 3,03-3,04 (m, 1H), 1,33-2,76 (m, 22H); LC/MS: $m/z=543$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 542).



10

[0903] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **155** se preparó utilizando clorhidrato de éster metílico de L-serina (es decir, clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-propanoato de (S)-metilo, Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento >98%).

15

[0904] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **155**, 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-hidroxi-propanoato de (2S)-metilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

20

[0905] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **155**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 9,44 (1H, m), 7,92 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,77 (1H, t, $J=7,35\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,45 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 5,22 (1H, br), 5,21 (1H, t, $J=5,58\text{Hz}$), 4,61-4,56 (1H, m), 3,86-3,81 (1H, m), 3,70 (6H, m), 1,89 (23H, m).

25

[0906] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **129** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **155** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 78%).

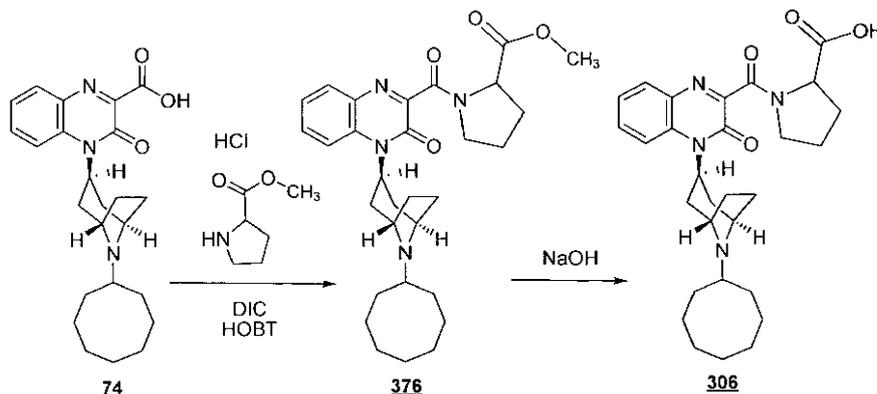
30

[0907] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **129**, ácido (2,S)-2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamido)-3-hidroxi-propanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

35

[0908] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **129**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 9,30 (1H, s), 7,92 (1H, dd, $J=7,86, 1,27\text{Hz}$), 7,72 (2H, m), 7,44 (1H, t, $J=7,86\text{Hz}$), 5,36 (1H, br), 4,44-4,40 (1,1H, m), 3,77 (4H, m), 2,34 (2H, m), 2,08 (4H, m), 1,91-1,40 (17H, m); LC/MS (98%, $t_r=1,15\text{min}$): $m/z=497,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 496,6).

35



[0909] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **376** se preparó utilizando clorhidrato de pirrolidin-2-carboxilato de metilo (Bachem Americas, Inc., Torrance, CA) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 29%).

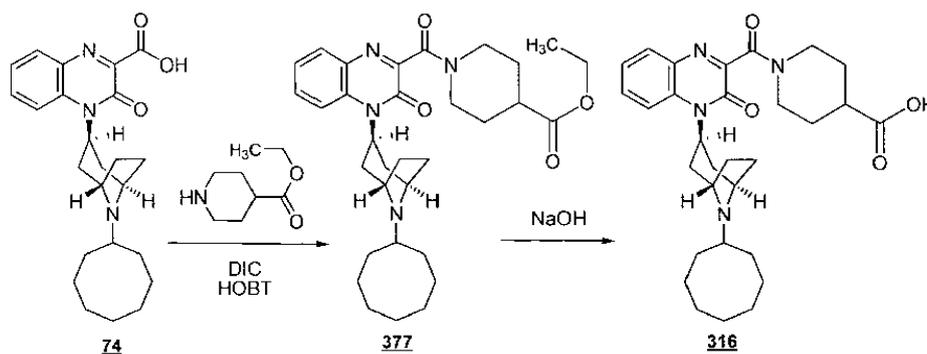
5 **[0910]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **376**, 1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

10 **[0911]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **376**: LC/MS: $m/z=521$ $[M+H]^+$ (Calculado: 520).

[0912] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **306** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **376** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 40%).

15 **[0913]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **306**, ácido 1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

20 **[0914]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **306**: 1H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,39-7,90 (m, 4H), 5,28-5,50 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 3,54-3,79 (m, 5H), 1,45-2,35 (m, 24H); LC/MS: $m/z=507$ $[M+H]^+$ (Calculado: 506).



25 **[0915]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **377** se preparó utilizando piperidin-4-carboxilato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 29%).

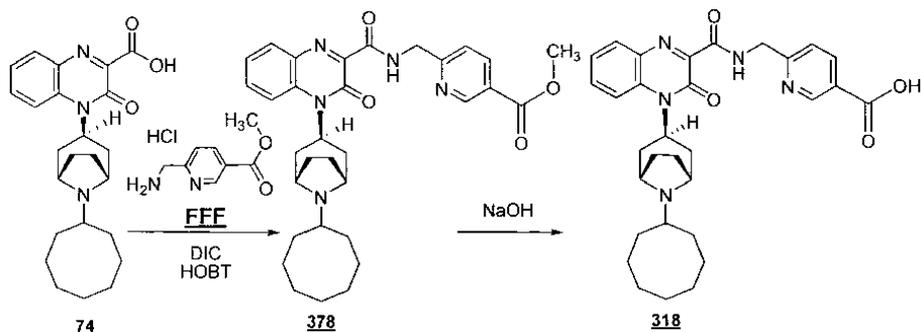
30 **[0916]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **377**, 1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0917] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **377**: LC/MS: $m/z=549$ $[M+H]^+$ (Calculado: 548).

35 **[0918]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **316** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **377** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 23%).

40 **[0919]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **316**, ácido 1-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)piperidin-4-carboxílico, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

45 **[0920]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **316**: 1H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,91 (dd, 1H, $J=1,2Hz, 7,9Hz$), 7,79-7,87 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 5,59-5,63 (m, 08H), 5,30 (m, 0,2H), 4,52 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,14-3,32 (m, 3H), 1,46-2,84 (m, 27H); LC/MS: $m/z=521$ $[M+H]^+$ (Calculado: 520).



[0921] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **378** se preparó utilizando clorhidrato de 6-(aminometil)nicotinato de metilo (**FFF**) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 39%).

[0922] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **378**, 6-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)metil)nicotinato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

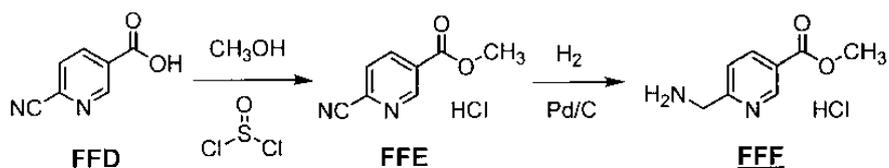
[0923] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **378**: LC/MS: $m/z=558$ $[M+H]^+$ (Calculado: 557).

[0924] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **318** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **378** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 32%).

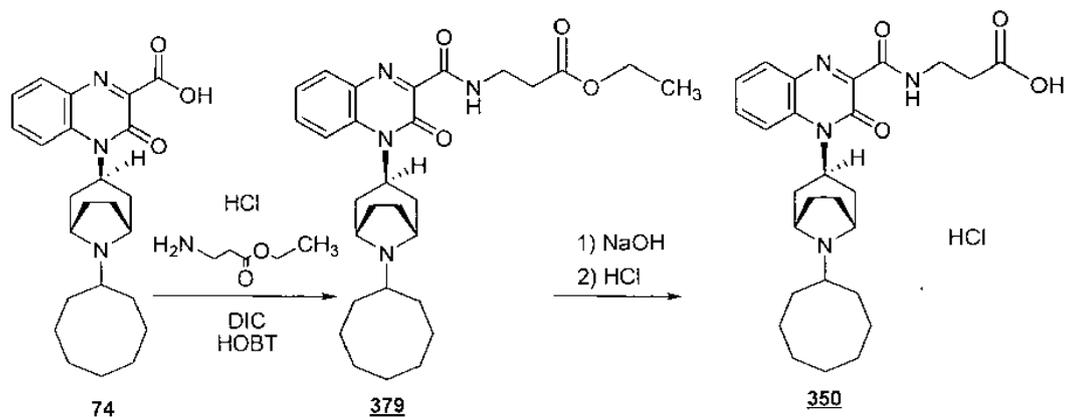
[0925] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **318**, ácido 6-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)metil)nicotínico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0926] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **318**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 9,43-9,46 (m, 1H), 9,03 (d, 1H, $J=1,1\text{Hz}$), 8,27 (dd, 1H, $J=1,9\text{Hz}$, 8,1Hz), 7,89 (d, 1H, $J=7,7\text{Hz}$), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,42-7,46 (m, 1H), 5,21-5,42 (m, 1H), 4,65 (d, 2H, $J=5,7\text{Hz}$), 3,65-3,76 (m, 2H), 1,42-2,35 (m, 23H); LC/MS: $m/z=544$ $[M+H]^+$ (Calculado: 543).

[0927] El clorhidrato de 6-(aminometil)nicotinato de metilo (**FFF**) se preparó de la manera siguiente:



[0928] A una mezcla de ácido 6-cianonicotínico (**FFD**, 1,00 g, 6,75 mmol, Sigma-Aldrich) y DMF (4 gotas) en CHCl_3 (20 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó cloruro de tionilo (1,08 mL, 14,85 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL), se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 2 horas, y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener 1,34 g del compuesto de fórmula **FFE**, clorhidrato de 6-cianonicotinato de metilo, en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento >98%). Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **FFE** (1,34 g, 6,75 mmol), 20% paladio en carbono (650 mg), y MeOH (20 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 16 horas. Se filtró el Pd/C con un lecho de CELITE, la mezcla se lavó con MeOH, y a continuación se recrystalizó a partir de EtOAc/MeOH/hexano para obtener 488,2 mg del compuesto de fórmula **FFF** en forma de sólido púrpura (rendimiento 36%).



[0929] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **379** se preparó utilizando clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 73%).

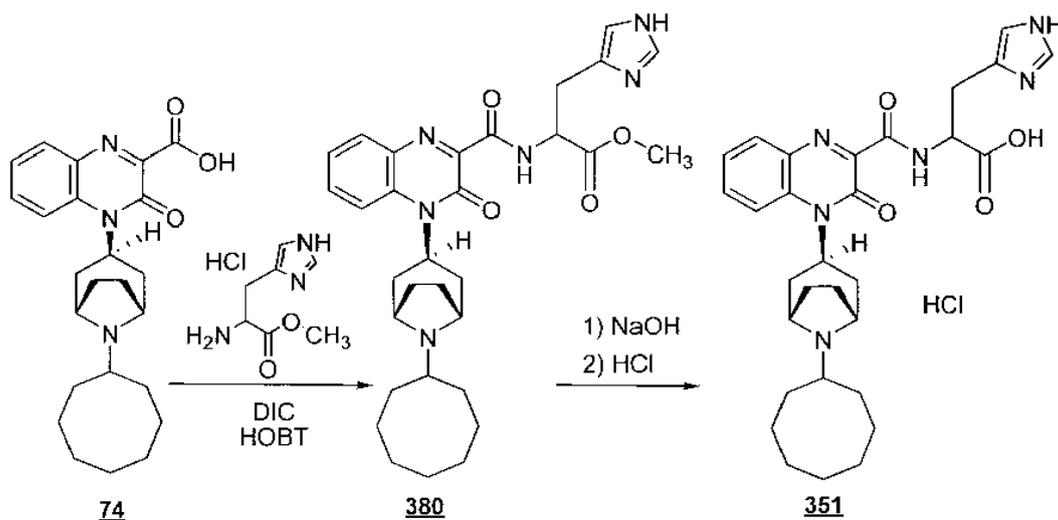
[0930] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **379**, 3-(4-((*endo*)-3-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)propanoato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0931] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **379**: LC/MS: $m/z=509$ $[M+H]^+$ (Calculado: 508).

[0932] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **350** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **379** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 34%).

[0933] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **350**, ácido 3-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)propanoico, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

[0934] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **350**: 1H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,92-7,94 (m, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,63 (t, 2H, $J=6,5Hz$), 3,02-3,04 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, $J=6,5Hz$), 2,28-2,57 (m, 6H), 1,35-1,86 (14H, m); LC/MS: $m/z=481$ $[M+H]^+$ (Calculado: 480).



[0935] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **380** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 29%).

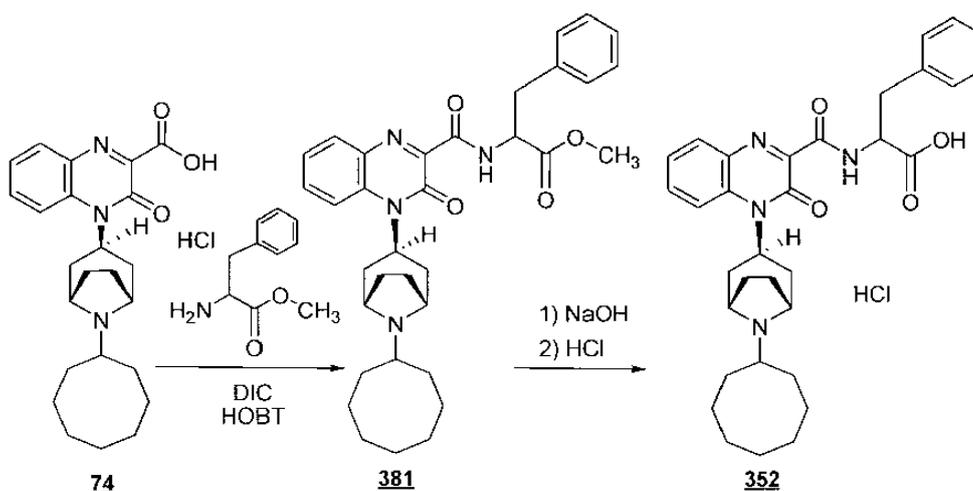
[0936] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **380**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0937] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **380**: LC/MS: $m/z=561$ $[M+H]^+$ (Calculado: 560).

[0938] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **351** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **380** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 34%).

[0939] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **351**, ácido 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0940] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **351**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 8,87 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,45-2,80 (m, 21H); LC/MS: $m/z=547$ $[M+H]^+$ (Calculado: 546).



[0941] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **381** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-3-fenilpropanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 53%).

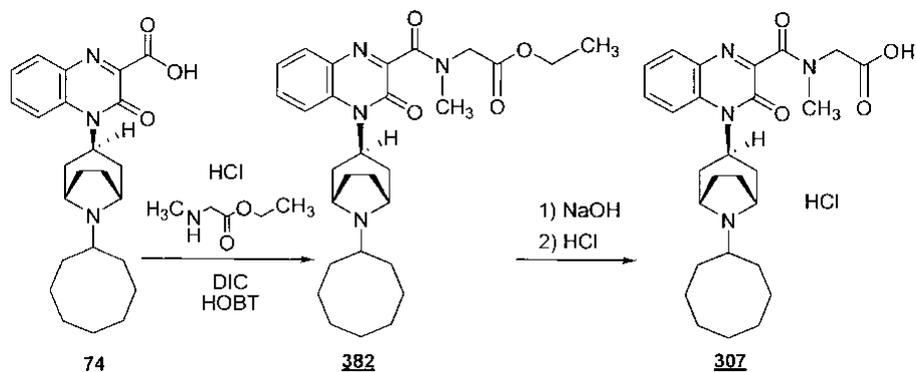
[0942] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **381**, 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-fenilpropanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0943] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **381**: LC/MS: $m/z=571$ $[M+H]^+$ (Calculado: 570).

[0944] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **352** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **381** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 15%).

[0945] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **352**, ácido 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-fenilpropanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0946] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **352**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,95-7,97 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 5H), 5,45 (m, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 4,08-4,27 (m, 2H), 3,02-3,04 (m, 1H), 1,35-2,70 (22H, m); LC/MS: $m/z=556$ $[M+H]^+$ (Calculado: 557).



[0947] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **382** se preparó utilizando clorhidrato de 2-(metilamino)acetato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 74%).

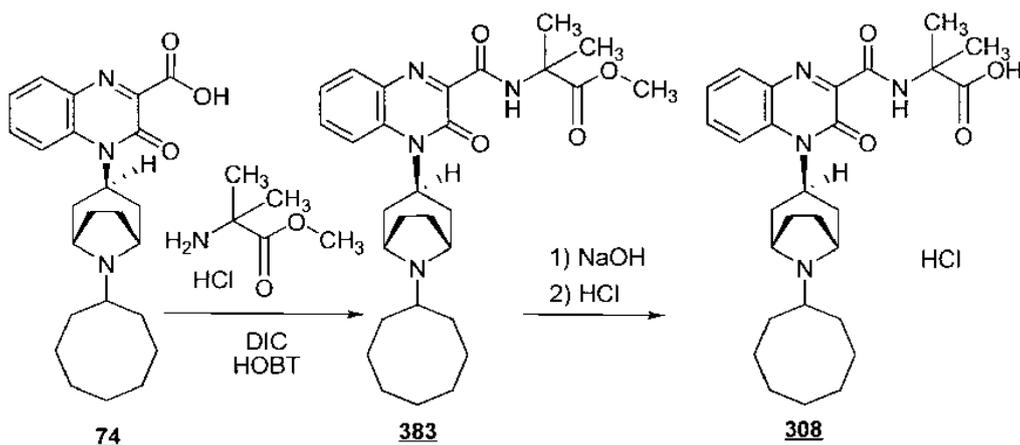
[0948] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **382**, 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-metil-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamido)acetato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0949] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **382**: LC/MS: $m/z=509$ $[M+H]^+$ (Calculado: 508).

[0950] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **307** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **382** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 23%).

[0951] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **307**, ácido 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-metil-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0952] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **307**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,78-7,96 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 1H), 5,29-5,64 (m, 1H), 4,18-7,90 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 1,46-2,88 (m, 21H); LC/MS: $m/z=481$ $[M+H]^+$ (Calculado: 480).



[0953] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **383** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 49%).

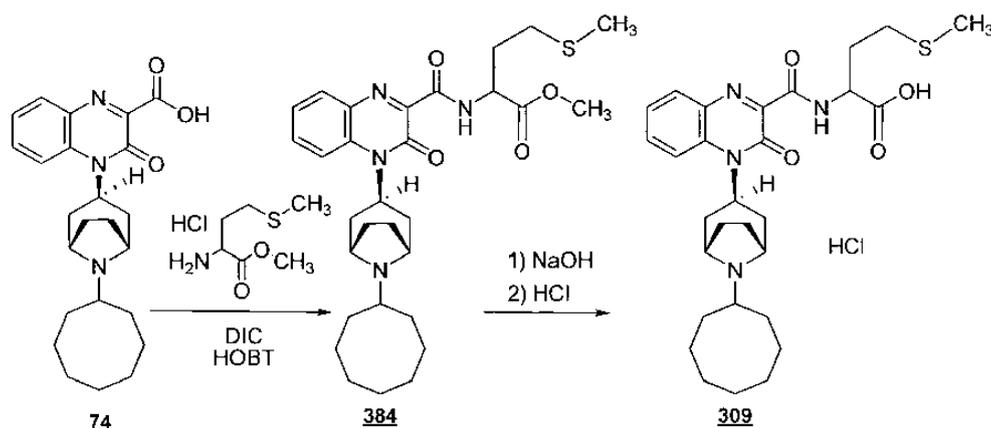
[0954] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **383**, 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-metilpropanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0955] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **383**: LC/MS: $m/z=509$ $[M+H]^+$ (Calculado: 508).

[0956] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **308** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **383** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 16%).

5 [0957] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **308**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-metilpropanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [0958] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **308**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 8,06-8,13(m, 1H), 7,81-7,95 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 5,33-5,66 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,14-3,16 (m, 1H), 1,55-2,83 (m, 22H); LC/MS: $m/z=495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 494).



15 [0959] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **384** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-4-(metiltio)butanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 44%).

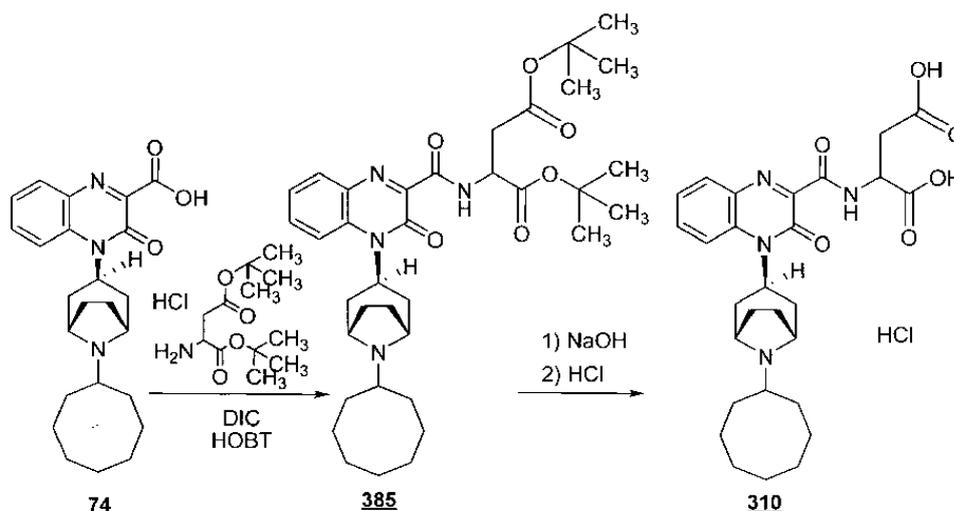
20 [0960] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **384**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-4-(metiltio)butanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0961] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **384**: LC/MS: $m/z=555$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 554).

25 [0962] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **309** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **384** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 9%).

30 [0963] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **309**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-4-(metiltio)butanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

35 [0964] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **309**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,71-7,96 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 5,21-5,50 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 3,03-3,04 (m, 1H), 1,53-2,66 (m, 27H); LC/MS: $m/z=541$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 540).



[0965] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **385** se preparó utilizando clorhidrato de 2-aminosuccinato de di-*tert*-butilo (Bachem Americas, Inc.) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 47%).

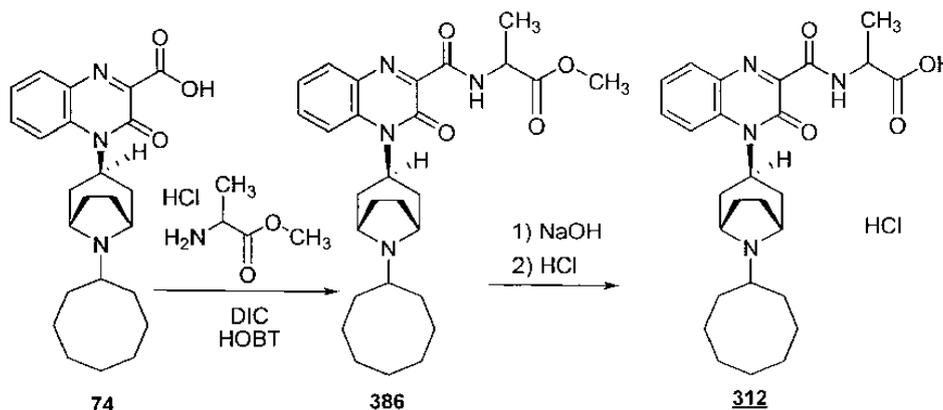
[0966] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **385**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)succinato de di-*tert*-butilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0967] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **385**: LC/MS: $m/z=637$ $[M+H]^+$ (Calculado: 636).

[0968] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **310** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **385** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 14%).

[0969] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **310**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)succínico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[0970] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **310**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 8,08 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$), 7,82-7,98 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 5,51-5,64 (m, 0,8H), 5,32 (m, 0,2H), 5,05 (t, 1H, $J=4,8\text{Hz}$), 4,30-4,38 (m, 2H), 2,98-3,16 (m, 3H), 1,46-2,83 (m, 22H); LC/MS: $m/z=525$ $[M+H]^+$ (Calculado: 524).



[0971] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **386** se preparó utilizando clorhidrato de 2-aminopropanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 38%).

[0972] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **386**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)propanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0973] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **386**: LC/MS: $m/z=495$ $[M+H]^+$ (Calculado: 494).

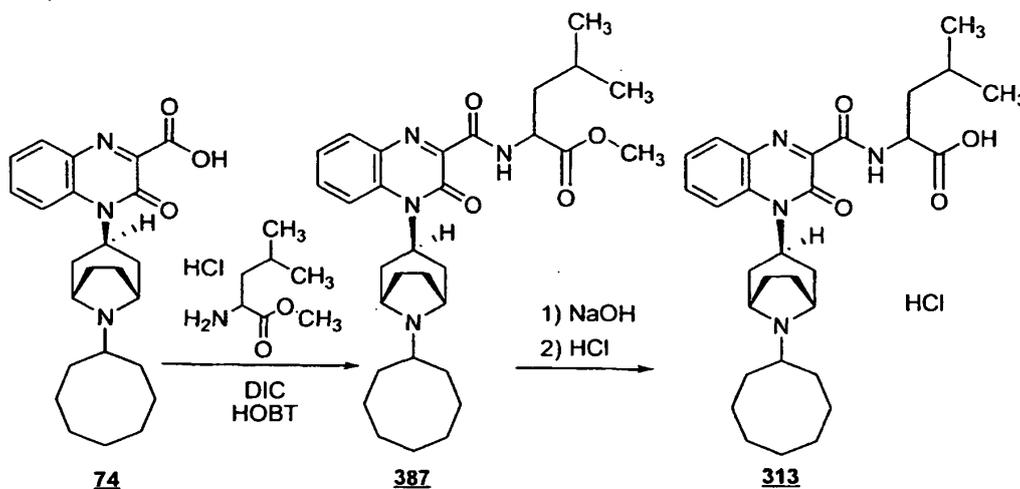
[0974] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **312** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **386** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 14%).

5

[0975] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **312**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)propanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10

[0976] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **312**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 8,08-8,10 (m, 1H), 7,78-7,98 (m, 2H), 7,53-7,56 (m, 1H), 5,31-5,53 (m, 1H), 4,71-4,74 (m, 1H), 4,13-4,39 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H), 1,31-2,81 (m, 25H); LC/MS: $m/z=481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 480).



15

[0977] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **387** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-4-metilpentanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 90%).

20

[0978] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **387**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-4-metilpentanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0979] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **387**: LC/MS: $m/z=537$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 536).

25

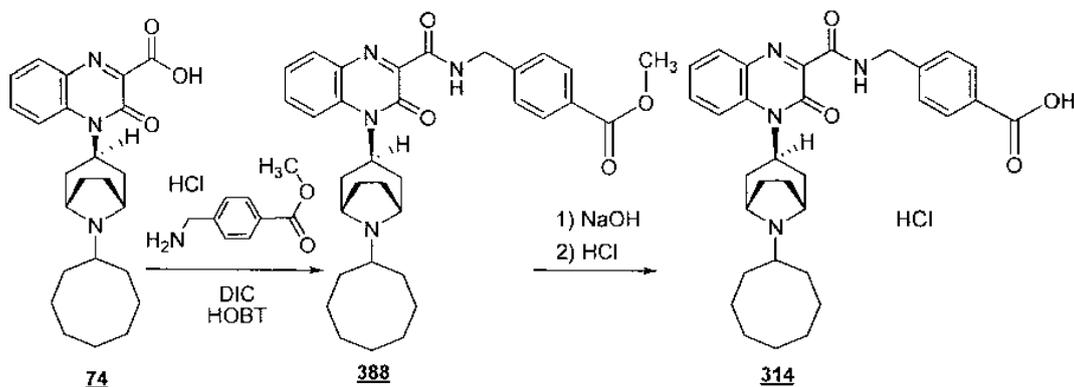
[0980] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **313** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **387** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 9%).

30

[0981] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **313**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-4-metilpentanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

35

[0982] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **313**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,69-8,08 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 1H), 5,21-5,53 (m, 1H), 4,64-4,67 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 3,03-3,04 (m, 1H), 1,34-2,71 (m, 25H), 0,92 (d, 6H, $J=5,8\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=523$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 522).



[0983] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **388** se preparó utilizando clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 47%).

5 [0984] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **388**, 4-((4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[0985] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **388**: LC/MS: $m/z=557$ $[M+H]^+$ (Calculado: 556).

10

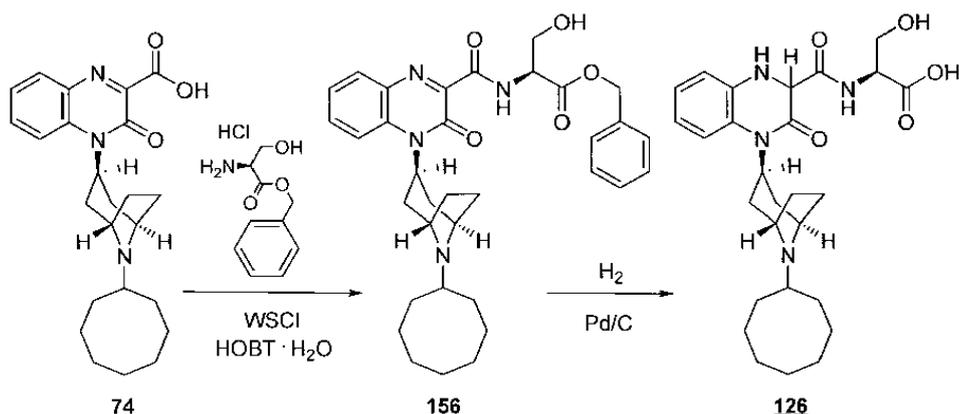
[0986] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **314** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **388** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 73%).

15

[0987] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **314**, ácido 4-((4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)metil)benzoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20

[0988] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **314**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 8,02-8,06 (m, 3H), 7,79-7,89 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 3H), 5,63-5,67 (m, 0,8H), 5,32 (m, 0,2H), 4,77 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,14-3,16 (m, 1H), 1,30-2,82 (m, 22H); LC/MS: $m/z=543$ $[M+H]^+$ (Calculado: 542).



25

[0989] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **156** se preparó utilizando éster bencilico de L-serina en lugar de 4-metoxianilina, y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 95%).

[0990] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **156**, 2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-hidroxiopropanoato de (2S)-bencilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

30

[0991] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **156**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 9,47 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,47-7,33 (8H, m), 5,26 (2H, t, $J=4,2\text{Hz}$), 5,20 (2H, s), 3,89-3,64 (5H, s), 2,44-1,43 (22H, m).

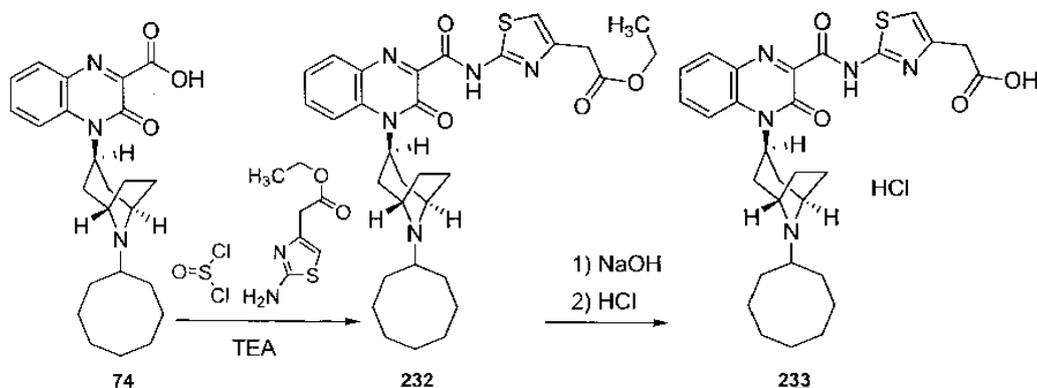
[0992] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **126** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **156** de una manera similar a la etapa final del Ejemplo 18 con la excepción de que se omitió la acidificación (rendimiento 84%).

5 [0993] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **126**, ácido (2S)-2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-carboxamido)-3-hidroxiopropanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [0994] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **126**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,94 (1H, t, J=8,36Hz), 7,02 (1H, t, J=7,6Hz), 6,84 (2H, t, J=6,34Hz), 6,72 (1H, td, J=8,36, 3,72Hz), 6,50 (1H, d, J=15,21Hz), 4,83 (1H, s), 4,44 (1H, dd, J=6,84, 1,77Hz), 4,08 (1H, dq, J=16,22, 4,06Hz), 3,92 (2H, s), 3,69-3,61 (1H, m), 3,47 (1H, m), 2,71 (1H, s), 2,42 (1H, m), 2,18-1,39 (22H, m); LC/MS (100%, t_{r} =1,27min): m/z =499,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 498,6).

5.23 Ejemplo 23

15 [0995]



20 [0996] Se adicionó cloruro de tionilo (214 μL , 0,293 mmol) a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** (120 mg, 293 mmol), una cantidad catalítica de DMF (5 gotas), y CHCl_3 (2 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C . La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. Se adicionó 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo (71,0 mg, 0,381 mmol, Sigma-Aldrich) a una mezcla del residuo y CHCl_3 (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 21 horas, se adicionaron 100 μL de TEA, y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 24 horas más. La mezcla se fraccionó entre DCM y agua. La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo a continuación se cromatografió mediante TLC preparativa (se eluyó con $\text{MeOH}:\text{DCM}$ 10%:90%) para obtener 84,5 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **232** en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento 49,9%).

30

[0997] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **232**, 2-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)tiazol-4-il)acetato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

35 [0998] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **232**: LC/MS: m/z =578 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 577).

[0999] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **233** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **232** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 37%).

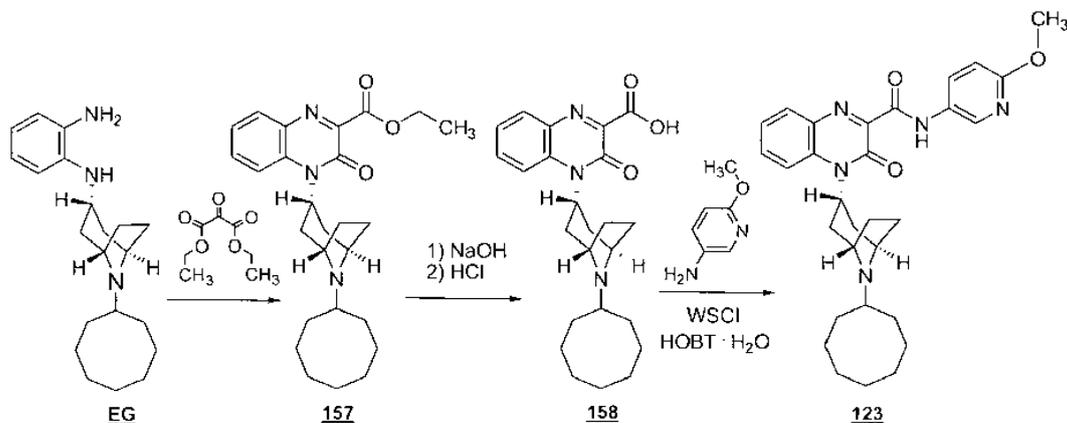
40

[1000] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **233**, ácido 2-(2-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamido)tiazol-4-il)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

45 [1001] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **233**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 12,64-12,87 (1H, br), 12,44 (1H, br), 10,43 (1H, br), 8,13 (1H, m), 7,97 (1H, dd, J=1,0, 7,9Hz), 7,80-7,84 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,13 (1H, s), 6,02 (1H, m), 4,26 (2H, m), 3,66 (2H, s), 2,94 (2H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 1,39-2,41 (20H, m); LC/MS: m/z =550 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 549).

50 5.24 Ejemplo 24

[1002] De una forma similar al Ejemplo 21, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída (isómeros “exo”) se prepararon a partir del compuesto de fórmula **EG**.



5

[1003] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **123** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **158** (ácido 4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico) (rendimiento 82%), el cual se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **157** (4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo), el cual se preparó a partir del compuesto de fórmula **EG**.

10

[1004] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **123**, 4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

15

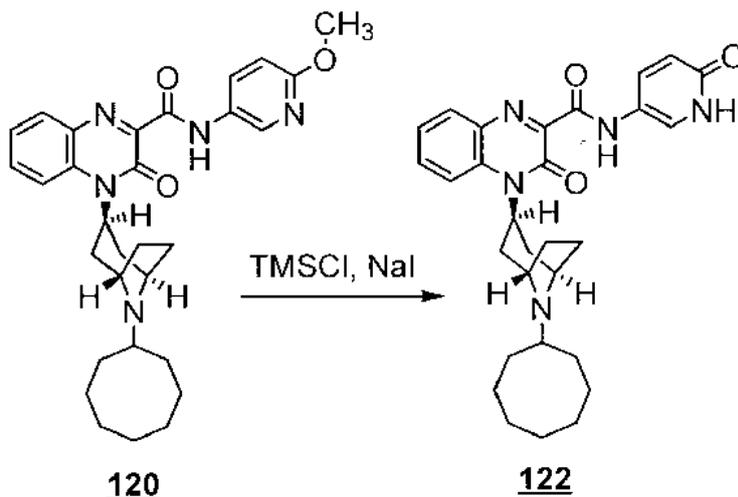
[1005] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **123**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 10,84 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=2,53Hz), 7,98 (3H, dt, J=21,46, 8,24Hz), 7,76 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=7,6Hz), 6,89 (1H, d, J=9,12Hz), 5,15 (1H, br), 4,29 (2H, br), 3,85 (3H, s), 2,85 (2H, br), 2,33-1,48 (21H, m); LC/MS (99%, t_r=1,63min): m/z=516,3 [M+H]⁺ (Calculado: 515,7).

20

5.25 Ejemplo 25

[1006]

25



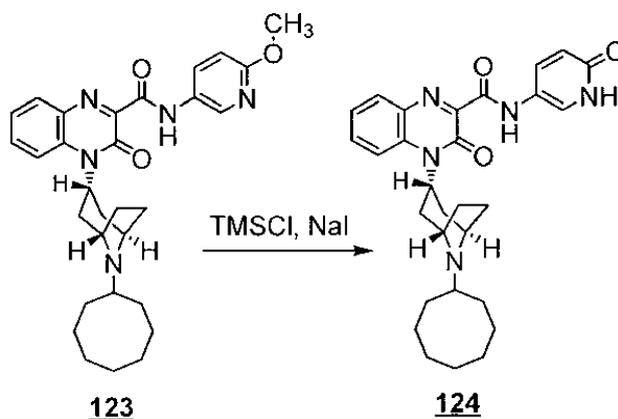
[1007] A una mezcla de yoduro de sodio (1,29 mmol, Sigma-Aldrich) en acetonitrilo (7 mL) se adicionó TMSCl (1,29 mmol, Sigma-Aldrich) y la mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos. A continuación, se adicionó a la mezcla el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **120** (133 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó con agitación a 80°C durante 2,5 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc/agua (30

30

mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo. El sólido se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl₃:MeOH 97%:3% a CHCl₃:MeOH 85%:15% para obtener 38 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **122** en forma de sólido amarillo (rendimiento 30%).

[1008] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **122**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-*N*-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1009] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **122**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 11,44 (0,9H, s), 10,59 (1H, s), 9,73 (0,1H, s), 8,02-7,46 (6H, m), 6,41 (1H, d, J=9,63Hz), 5,50 (1H, br), 4,27 (0,5H, s), 3,65 (1,5H, s), 2,36-1,45 (23H, m); LC/MS (98%, t_r=1,18min): m/z=502,2 [M+H]⁺ (Calculado: 501,6).



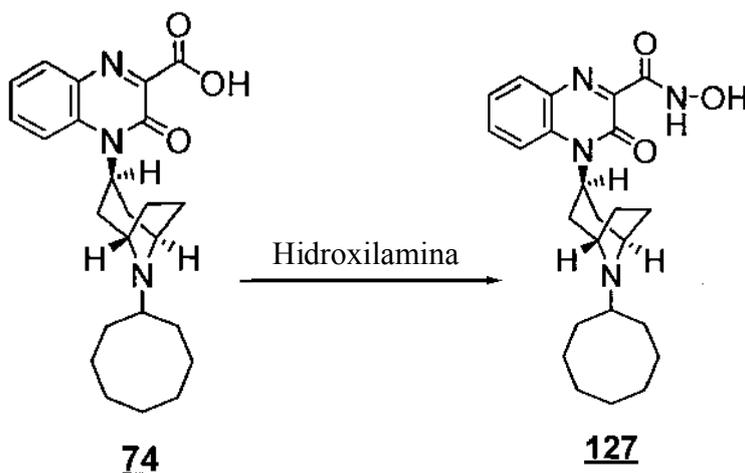
[1010] De una manera similar a la preparación anterior del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **122**, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **124** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **123** (rendimiento 53%).

[1011] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **124**, 4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-*N*-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1012] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **124**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 11,45 (1H, s), 10,61 (1H, s), 7,96 (3H, m), 7,75 (1H, s), 7,50 (2H, m), 6,42 (1H, d, J=9,63Hz), 5,13 (1H, br), 4,27 (0,5H, br), 3,59 (1,5H, br), 2,72 (2H, m), 2,00-1,47 (21H, m); LC/MS (96%, t_r=1,02min): m/z=502,2 [M+H]⁺ (Calculado: 501,6).

5.26 Ejemplo 26

[1013]



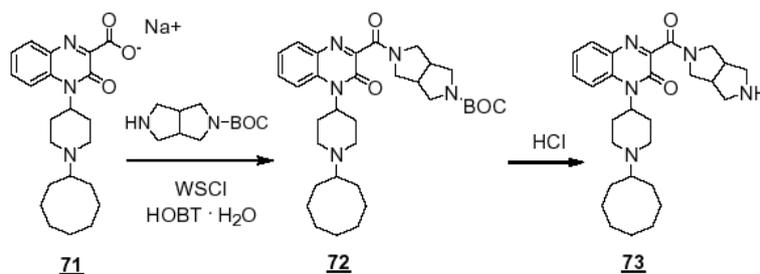
[1014] A una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** (100 mg, 0,23 mmol) en etanol (3 mL) se adicionó por goteo a una temperatura de aproximadamente 25°C una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (1 mL, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Se formó un precipitado amarillo. Se adicionó éter dietílico (20 mL) al precipitado el cual se recogió a continuación mediante filtración, se lavó dos veces con éter dietílico (5 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 12 horas para obtener 49 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **127** en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento 51%).

[1015] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **127**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1016] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **127**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CD₃OD): 8,02 (1H, d, J=8,11Hz), 7,78 (2H, t, J=6,59Hz), 7,51-7,47 (1H, m), 5,44 (1H, s), 4,13 (2H, s), 2,95 (1H, s), 2,66-2,58 (2H, m), 2,33 (6H, m), 2,02-1,47 (15H, m); LC/MS (100%, t_r=1,05min): m/z=425,2 [M+H]⁺ (Calculado: 424,5).

5.27 Ejemplo 27

[1017]



[1018] De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** en el Ejemplo 21, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **72** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71** (rendimiento 70%).

[1019] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **72**, 5-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1020] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **72**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-*d*₆): 7,93 (1H, d, J=8Hz), 7,84 (1H, d, J=8Hz), 7,68 (1H, t, J=8Hz), 7,42 (1H, t, J=8Hz), 4,75 (1H, br), 3,69 (1H, s), 3,55-2,42 (16H, m), 1,71-1,40 (16H, m), 1,39 (9H, s); LC/MS: m/z=578,2 [M+H]⁺ (Calculado: 577,8).

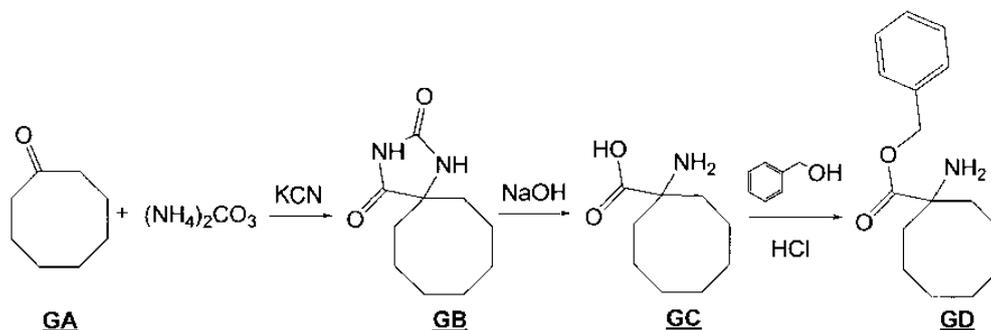
[1021] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **73** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **72** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7 (rendimiento 72%).

[1022] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **73**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1023] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **73**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 7,93 (1H, d, J=8Hz), 7,83 (1H, d, J=4Hz), 7,68 (1H, t, J=4Hz), 7,42 (1H, t, J=8Hz), 4,72 (1H, br), 3,70 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,92-2,38 (13H, m), 1,73-1,43 (17H, m); LC/MS: m/z=478,1 [M+H]⁺ (Calculado: 477,6).

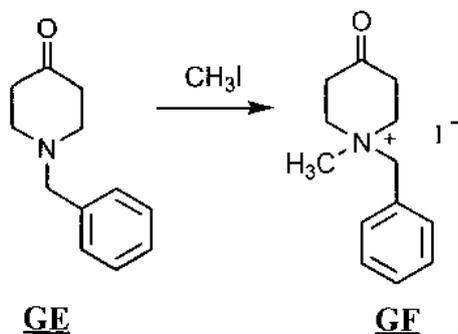
5.28 Ejemplo 28

[1024]

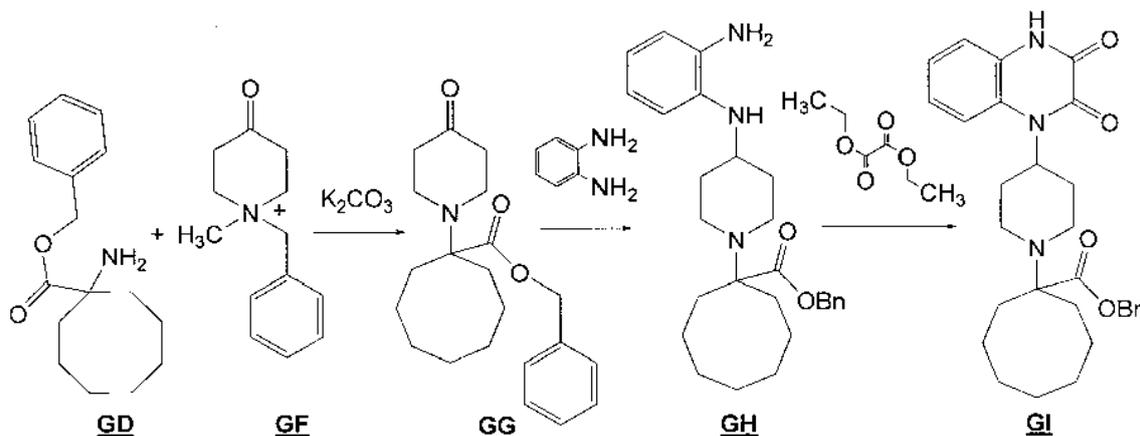


[1025] A una mezcla de ciclooctanona (**GA**, 17 g, 135 mmol, Sigma-Aldrich) en etanol (200 mL) y agua (200 mL) se adicionaron KCN (17,5 g, 269 mmol, Sigma-Aldrich) seguido por carbonato de amonio ($(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, 51,8 g, 539 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco precipitado que se filtró, recogió, y secó durante 16 horas para obtener 15,9 g del compuesto de fórmula **GB**, 1,3-diazaspiro[4.7]dodecano-2,4-diona (rendimiento 73%).

[1026] Una mezcla del compuesto de fórmula **GB** (15,9 g, 81 mmol) en NaOH 2N se sometió a reflujo durante 96 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 2N para obtener un precipitado de sólido blanco que se filtró y recogió para obtener el compuesto de fórmula **GC**, ácido 1-aminociclooctanocarboxílico. El compuesto de fórmula **GC** se disolvió con fenilmetanol caliente (es decir, fenilmetanol) y a continuación se adicionó HCl concentrado. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de neutralizar la mezcla de reacción con NaOH 2N, la mezcla resultante se extrajo tres veces con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 4:1. Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener 920 mg del compuesto de fórmula **GD**, 1-aminociclooctanocarboxilato de bencilo (rendimiento 6% para dos etapas).



[1027] El compuesto de fórmula **GF** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **DB** en el Ejemplo 13 con la excepción de que se utilizó 1-bencilpiperidin-4-ona (**GE**, Sigma-Aldrich) en lugar de tropinona y se utilizó yoduro de metilo en lugar de sulfato de dimetilo.



5 [1028] A una temperatura de 90°C, una mezcla del compuesto de fórmula **GF** (10 mmol), MeOH (6 mL) y agua (20 mL) se adicionó por goteo a una mezcla del compuesto de fórmula **GD** (10 mmol), K₂CO₃ (1 mmol), MeOH (10 mL) y agua (4 mL) a lo largo de 20 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 48 horas. Después de concentrarse bajo presión reducida, la mezcla se extrajo tres veces con una mezcla de EtOAc y agua. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo. El aceite resultante se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 10%:90% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para obtener el compuesto de fórmula **GG**, 1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclooctanocarboxilato de bencilo.

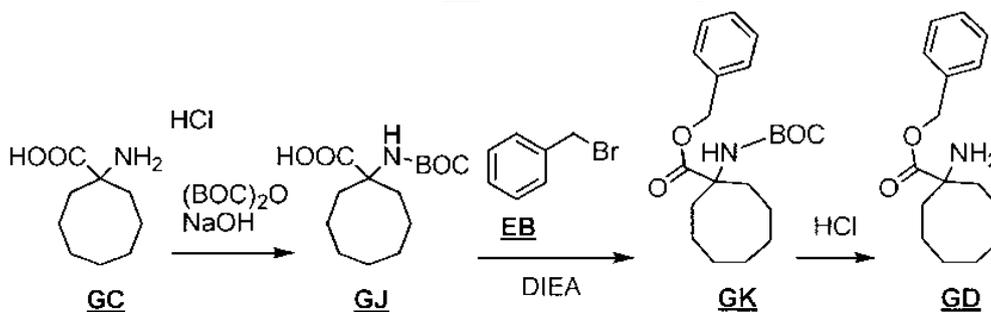
10 [1029] Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (50 mmol) a una mezcla del compuesto de fórmula **GG** (12,8 mmol), y 1,2-fenilendiamina (3 g, 27,8 mmol) en 100mL de CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 25°C. A continuación, se adicionaron 3 mL de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 horas. Se adicionaron MeOH (2 mL) y agua (25 mL) y la mezcla se neutralizó con amoníaco acuoso al 28% para ajustar el pH hasta aproximadamente 8. La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:MeOH:TEA 10:1:1 para obtener el compuesto de fórmula **GH**, 1-(4-(2-aminofenilamino)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxilato de bencilo.

20 [1030] Se calentó una mezcla del compuesto de fórmula **GH** en 20 mL de oxalato de dietilo (Sigma-Aldrich) a 140°C durante 16 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH acuoso 2N (30 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexano:MeOH:TEA 5:5:0,5:0,5 para obtener el compuesto de fórmula **GI**.

25 [1031] La identidad del compuesto de fórmula **GI**, 1-(4-(2,3-dioxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

30 [1032] Compuesto **GI**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d₆): 11,51 (1H, s), 7,47 (1H, d, J=8,1Hz), 7,41-7,33 (5H, m), 7,24-7,17 (3H, m), 5,17 (2H, s), 4,58 (1H, br), 3,24 (2H, d, J=11,1Hz), 2,76 (2H, d, J=9,3Hz), 2,33 (2H, t, J=10,8Hz), 2,01-1,47 (16H, m); LC/MS (100%, t_r=1,87min): m/z=490,2 [M+H]⁺ (Calculado: 489,3).

[1033] Alternativamente, el compuesto de fórmula **GD** se preparó por la siguiente ruta.



35 [1034] A una mezcla del clorhidrato del compuesto de fórmula **GC** (414 mg, 2,00 mmol), NaOH 1N acuoso (4 mL, 4,00 mmol), y dioxano (4 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó (BOC)₂O (0,51 mL, 2,2 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla se detuvo (*quenching*) vertiéndola en HCl acuoso 1N y se extrajo con CHCl₃. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido blanco. El sólido se trituroó con éter *iso*-propílico y se recogió para obtener 221 mg del compuesto de fórmula **GJ** en forma de sólido incoloro (rendimiento 41%).

[1035] La identidad del compuesto de fórmula **GJ**, ácido 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclooctanocarboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR.

45 [1036] Compuesto **GJ**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 12,01 (1H, s), 6,90 (1H, s), 1,89-1,45 (14H, m), 1,35 (9H, s).

50 [1037] A una mezcla del compuesto de fórmula **GJ** (215 mg, 0,792 mmol) en DMF (1 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó el compuesto de fórmula **EB** (0,103 mmol, 0,871 mmol) y DIEA (0,166 mL, 0,950 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a una temperatura de aproximadamente 25°C. La mezcla se detuvo (*quenching*) vertiéndola en agua. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se recogió, se lavó con NaHCO₃ acuoso diluido, y se lavó con agua para obtener 240 mg del compuesto de fórmula **GK** en forma de sólido blanco (rendimiento 84%).

[1038] La identidad del compuesto de fórmula **GK**, 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclooctanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

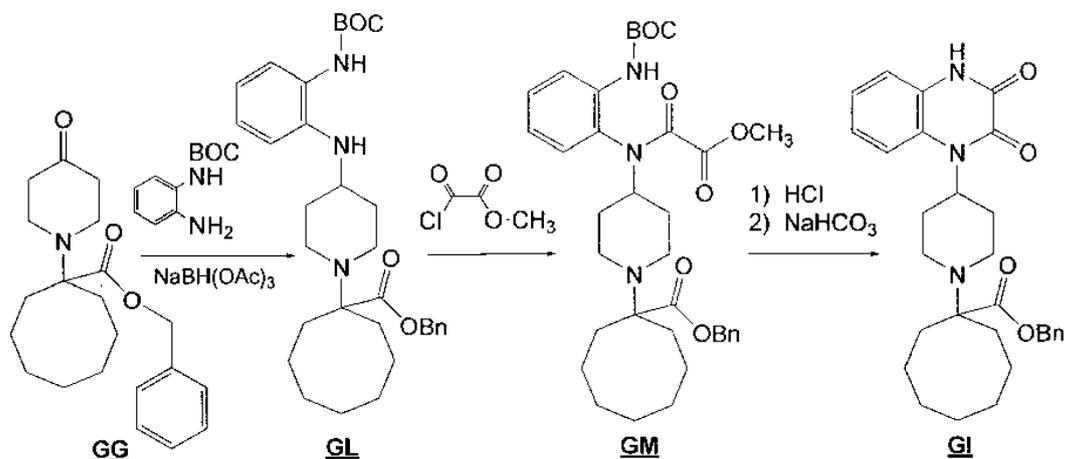
5 [1039] Compuesto **GK**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,37-7,34 (5H, m), 5,16 (2H, s), 4,69 (1H, s), 2,08-2,04 (4H, m), 1,57 (10H, d, $J=8,06\text{Hz}$), 1,43 (9H, s).

[1040] El compuesto de fórmula **GD** se preparó a partir del compuesto de fórmula **GK** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7 (rendimiento >98%).

10 [1041] La identidad del compuesto de fórmula **GD** se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1042] Compuesto **GD**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,40-7,34 (5H, m), 5,21 (2H, s), 2,06-1,71 (14H, m).

15 [1043] Alternativamente, el compuesto de fórmula **GI** se preparó por la siguiente ruta:



[1044] El compuesto de fórmula **GG** se preparó a partir de los compuestos de fórmula **GD** y **GF** de una manera similar a la descrita anteriormente (rendimiento 38%).

20 [1045] La identidad del compuesto de fórmula **GG** se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1046] Compuesto **GG**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,38-7,36 (5H, m), 5,14 (2H, s), 2,92 (4H, t, $J=5,62\text{Hz}$), 2,39 (4H, t, $J=5,79\text{Hz}$), 2,00-1,59 (14H, m).

25 [1047] El compuesto de fórmula **GL** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GG** de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **AB** en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-aminofenilcarbamoato de *tert*-butilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 1,2-fenilendiamina (rendimiento 95%).

30 [1048] La identidad del compuesto de fórmula **GL**, 1-(4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenilamino)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1049] Compuesto **GL**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,46-7,37 (5H, m), 7,07 (2H, dd, $J=12,51, 6,13\text{Hz}$), 6,78-6,71 (2H, m), 6,10 (1H, s), 5,16 (3H, s), 3,58 (1H, dd, $J=9,65, 4,95\text{Hz}$), 3,19-2,90 (4H, m), 2,41-1,34 (18H, m), 2,41 (9H, s).

35 [1050] El compuesto de fórmula **GM** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GL** y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **CF** en el Ejemplo 6 (rendimiento >98%).

40 [1051] La identidad del compuesto de fórmula **GM**, 1-(4-(*N*-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenil)-2-metoxi-2-oxoacetamido)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

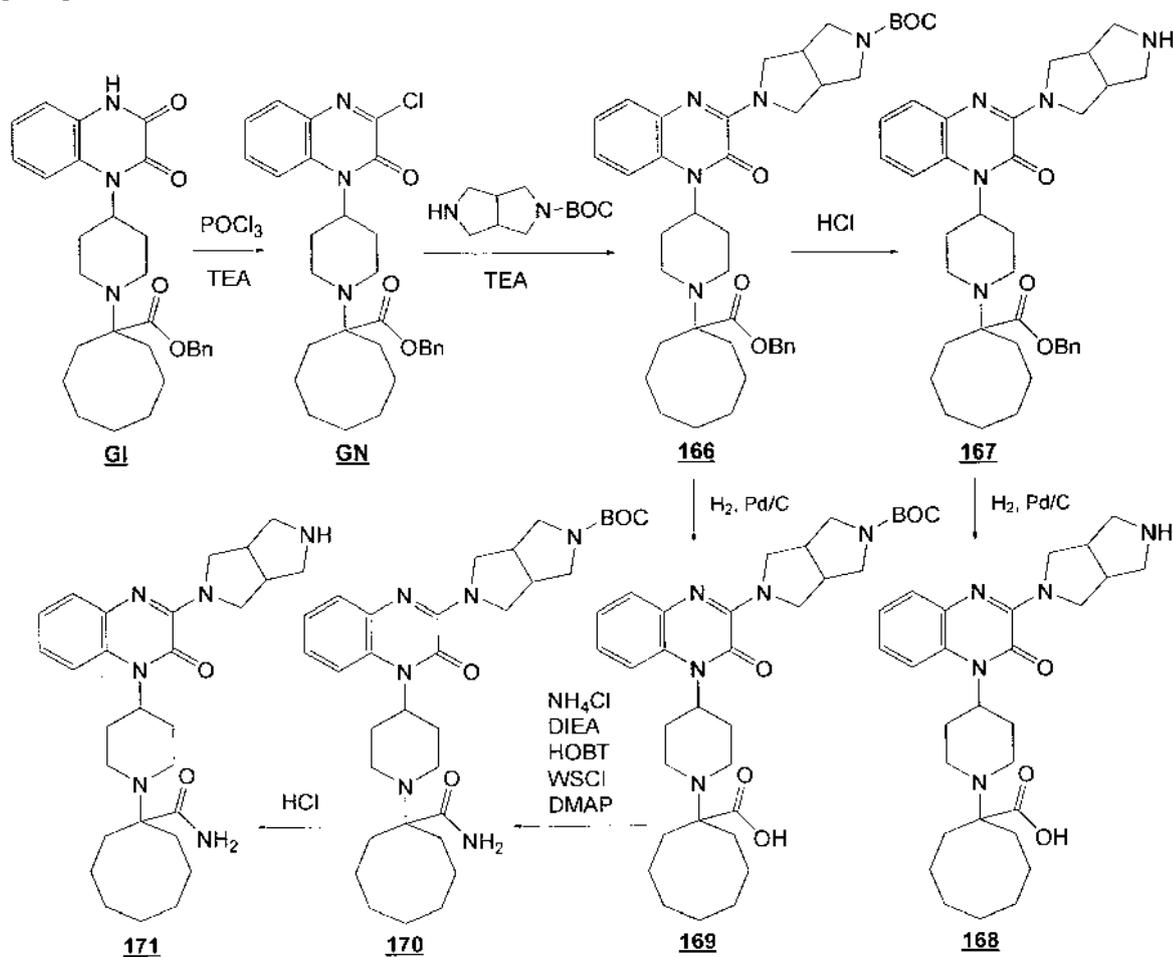
[1052] Compuesto **GM**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,98 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 7,42-7,32 (5H, m), 7,06-7,04 (2H, m), 6,68 (1H, s), 5,10 (2H, s), 4,35 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,02 (2H, t, $J=10,8\text{Hz}$), 2,90 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 2,35 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 2,24 (2H, t, $J=12,0\text{Hz}$), 1,87-1,78 (6H, m), 1,51-1,27 (19H, m).

45 [1053] Al compuesto de fórmula **GM** (553 mg, 0,89 mmol) se adicionó HCl 4N en EtOAc (5,5 mL) a 0°C. Tras ello, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 25°C. Se formó un precipitado

blanco. Se adicionó NaHCO_3 acuoso saturado ($\text{pH} > 8$) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 25°C . Tras ello, la mezcla se extrajo dos veces con CHCl_3 (50 mL por cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido amorfo incoloro. El sólido se recrystalizó a partir de una mezcla de éter dietílico y éter *iso*-propílico para obtener 333 mg del compuesto de fórmula **GI** como un polvo blanco (rendimiento 76%).

5.29 Ejemplo 29

10 [1054]



[1055] De una forma similar al Ejemplo 3, el compuesto de fórmula **GN** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GI** (rendimiento 92%) y a continuación el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166** se preparó a partir de hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo y el compuesto de fórmula **GN** (rendimiento >98%).

[1056] La identidad del compuesto de fórmula **GN**, 1-(4-(3-cloro-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)-ciclooctanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1057] Compuesto **GN**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, CDCl_3): 7,81 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,59-7,56 (2H, m), 7,39-7,35 (6H, m), 5,16 (2H, s), 4,83 (1H, br), 3,49 (3H, s), 3,25 (2H, d, $J=11,7\text{Hz}$), 2,91 (2H, m), 2,34 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 2,00-1,47 (16H, m).

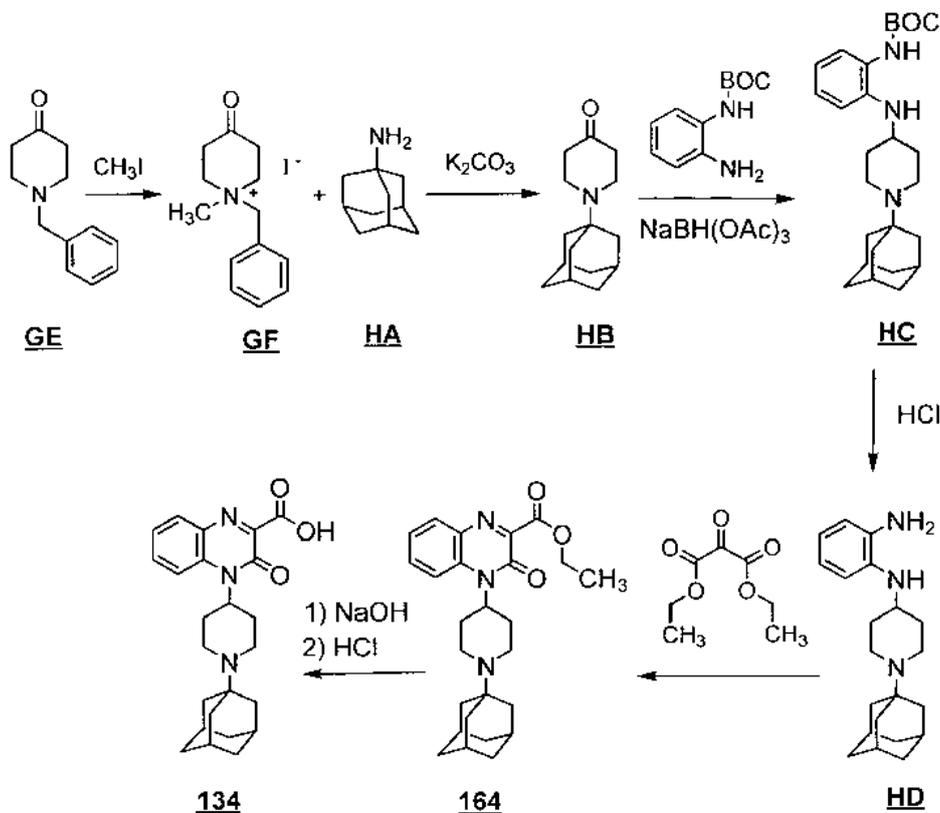
[1058] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166**, 5-(4-(1-(1-(benciloxi-carbonil)ciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quino-xalin-1(2*H*)-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1059] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,51-7,38 (7H, m), 7,18-7,15 (2H, m), 5,16 (2H, s), 4,45 (1H, br), 4,00 (2H, br), 3,71 (2H, br), 3,50 (2H, br), 3,24 (2H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,76 (2H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 2,33 (2H, t, $J=10,8\text{Hz}$), 2,01-1,47 (16H, m).

- 5 **[1060]** De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **167**, 1-(4-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)-ciclooctanocarboxilato de bencilo se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166** (rendimiento 90%) y a continuación, de una manera similar a la eliminación del grupo bencilo en el Ejemplo 18, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **168** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **167** (rendimiento 27%).
- 10 **[1061]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **168**, ácido 1-(4-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- 15 **[1062]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **168**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DCI/D₂O): 7,53 (2H, d, J=8,1Hz), 7,34 (1H, t, J=8,1Hz), 7,23 (1H, t, J=8,1Hz), 4,38 (5H, br), 3,57 (4H, d, J=5,7Hz), 3,35-3,22 (6H, m), 3,07-2,99 (2H, m), 2,23-2,00 (6H, m), 1,54 (6H, br), 1,24 (4H, br); LC/MS (100%, t_r=0,83min): m/z=494,2 [M+H]⁺ (Calculado: 493,3).
- 20 **[1063]** De una manera similar a la eliminación del grupo bencilo en el Ejemplo 18, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **169** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166** (rendimiento 81%).
- 25 **[1064]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **169**, ácido 1-(4-(3-(5-(*tert*-butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR.
- 30 **[1065]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **169**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, CD₃OD): 7,55-7,48 (2H, m), 7,23-7,19 (2H, m), 4,16 (2H, br), 3,90 (2H, br), 3,68-3,62 (4H, m), 3,30-3,22 (4H, m), 2,98 (2H, br), 2,24-2,00 (6H, m), 1,74-1,47 (21H, m).
- 35 **[1066]** A una temperatura de aproximadamente 25°C, una mezcla de reacción del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **169** (150 mg, 0,25 mmol, 1 equivalente), NH₄Cl (16 mg, 0,30 mmol, 1,2 equivalente), DIEA (51 μL, 0,30 mmol, 1,2 equivalente), HOBT (38 mg, 0,28 mmol, 1,1 equivalente, Acros Organics), WSCI (54 mg, 0,28 mmol, 1,1 equivalente, Sigma-Aldrich), y DMAP (5,6 mg, 0,05 mmol, 0,2 equivalente) en DMF (3 mL) se agitó durante 48 horas. A continuación, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo dos veces con CHCl₃ (30 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido amorfo amarillo pálido. El sólido se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde CHCl₃:MeOH 100%:0% a CHCl₃:MeOH 97%:3% para obtener 40 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **170** en forma de sólido amorfo incoloro (rendimiento 27%).
- 40 **[1067]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **170**, 5-(4-(1-(1-carbamoilciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.
- 45 **[1068]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **170**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d₆): 7,71 (1H, br), 7,35-7,32 (1H, m), 7,16-7,12 (2H, m), 6,96 (1H, m), 3,99 (2H, br), 3,73 (1H, br), 3,50 (2H, br), 3,18-3,15 (2H, m), 2,99-2,89 (2H, m), 2,68-2,65 (2H, m), 2,38-2,31 (2H, m), 1,96-1,39 (28H, m).
- 50 **[1069]** De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **171** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **170** (rendimiento 41%).
- 55 **[1070]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **171**, 1-(4-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)pipe-ridin-1-il)ciclooctanocarboxamida, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- 60 **[1071]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **171**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d₆): 7,70 (1H, br), 7,36-7,33 (1H, m), 7,16-7,13 (3H, m), 6,96 (1H, s), 4,65 (1H, br), 3,99 (2H, br), 3,50 (2H, br), 3,02-2,96 (4H, m), 2,80-2,66 (6H, m), 2,34 (2H, t, J=11,4Hz), 2,00-1,95 (2H, m), 1,83-1,78 (2H, m), 1,62-1,39 (12H, m); LC/MS (100%, t_r=0,78min): m/z=493,2 [M+H]⁺ (Calculado: 492,7).

5.30 Ejemplo 30

[1072]



- [1073]** A una temperatura de aproximadamente 25°C , se adicionó K_2CO_3 (228 mg, 1,65 mmol, 0,1 equivalente) a una mezcla del compuesto de fórmula **HA** (1-adamantilamina, 5,02 g, 33,2 mmol), etanol (12 mL), y agua (12 mL). A continuación, se adicionó una mezcla del compuesto de fórmula **GF** (5,47 g, 16,5 mmol), etanol (13 mL), y agua (13 mL). La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Tras ello, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4) y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con CHCl_3 :MeOH 97%:3% para obtener 1,97 g del compuesto de fórmula **HB** en forma de sólido incoloro (rendimiento 51%).
- [1074]** La identidad del compuesto de fórmula **HB**, 1-adamantan-1-il-piperidin-4-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR.
- [1075]** Compuesto **HB**: ^1H NMR: δ_{H} (300MHz, CDCl_3): 2,96 (4H, s), 2,46 (4H, s), 2,14 (3H, s), 1,79-1,62 (14H, m).
- [1076]** El compuesto de fórmula **HC** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **AB** en el Ejemplo 1 con la excepción de que se utilizó 2-aminofenilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de 1,2-fenilendiamina (rendimiento 60%).
- [1077]** La identidad del compuesto de fórmula **HC**, éster *tert*-butílico de ácido [2-(1-adamantan-1-il-piperidin-4-il-amino)-fenil]-carbámico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.
- [1078]** Compuesto **HC**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,32 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 6,96-6,92 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 6,54-6,50 (1H, m), 4,52 (1H, d, $J=7,1\text{Hz}$), 3,18 (1H, dd, $J=7,35, 3,30\text{Hz}$), 2,99 (2H, d, $J=11,15\text{Hz}$), 2,25 (2H, t, $J=10,14\text{Hz}$), 2,03 (3H, s), 1,91 (2H, d, $J=11,66\text{Hz}$), 1,65-1,54 (12H, m), 1,43 (9H, s), 1,30 (2H, q, $J=9,97\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=426$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 425,3).
- [1079]** De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, se preparó el compuesto de fórmula **HD** a partir del compuesto de la fórmula **HC** (rendimiento >98%).
- [1080]** La identidad del compuesto de fórmula **HD**, *N*-(1-adamantan-1-il-piperidin-4-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.
- [1081]** Compuesto **HD**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6,54-6,35 (4H, m), 4,45 (2H, s), 4,05 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 3,10 (3H, m), 2,20 (2H, s), 2,04 (3H, s), 1,93 (2H, d, $J=10,65\text{Hz}$), 1,60 (12H, m), 1,31 (2H, br); LC/MS: $m/z=325,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 325,3).

[1082] De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** en el Ejemplo 21, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **164** a partir del compuesto de la fórmula **HD** (rendimiento 20%).

[1083] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **164**, éster etílico del ácido 4-(1-adamantan-1-il)-piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1084] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **164**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,90 (2H, m), 7,76-7,71 (1H, m), 7,44 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 4,73 (1H, br), 4,37 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,25 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=10,9\text{Hz}$), 2,06 (3H, s), 1,69-1,57 (14H, m), 1,32 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=435,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 435,3).

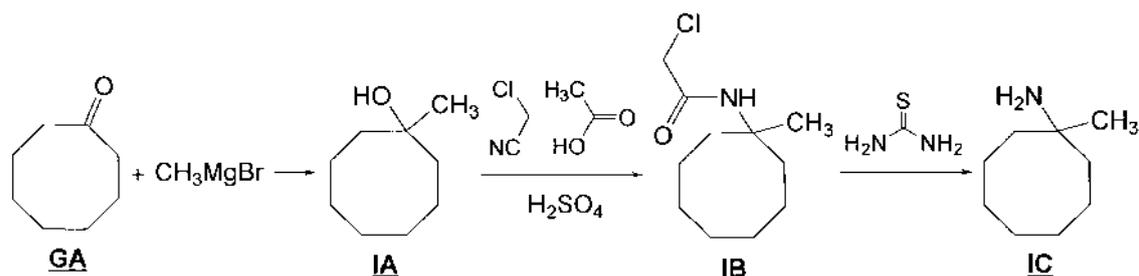
[1085] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **134** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **164** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** del Ejemplo 5 (rendimiento 91%).

[1086] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **134**, ácido 4-(1-adamantan-1-il)-piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1087] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **134**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 8,11 (1H, br), 7,70 (1H, dd, $J=8,11, 1,52\text{Hz}$), 7,51 (1H, t, $J=7,35\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 5,15 (1H, br), 3,67 (2H, s), 3,19-3,02 (6H, m), 2,17 (3H, s), 1,92 (7H, m), 1,65 (6H, s); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,33\text{min}$): $m/z=408,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 407,5).

5.31 Ejemplo 31

[1088]



[1089] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto de fórmula **GA** (28 g, 222 mmol) y Et_2O (500 mL) a una temperatura de -40°C , se adicionó bromuro de metilmagnesio (89 mL, 266 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas a medida que su temperatura ascendía desde -40°C a 0°C , y a continuación se agitó durante 1,5 hora adicional, a medida que su temperatura ascendía desde 0°C hasta aproximadamente 25°C . A continuación, se adicionó NH_4Cl acuoso saturado, la mezcla se neutralizó con HCl 2N acuoso para ajustar el pH en el intervalo entre 5-6, y la mezcla se extrajo 3 veces con Et_2O (400mL por cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula **IA**, 1-metilciclooctanol, en forma de un aceite incoloro. Se adicionó ácido acético (29,3 mL, 512 mmol) a una mezcla del compuesto de fórmula **IA** (26 g, 183 mmol) y 2-cloroacetronitrilo (23,20 mL, 365 mmol, Sigma-Aldrich) y la mezcla de reacción resultante se enfrió a una temperatura en el intervalo desde 0°C a 3°C . Se adicionó por goteo H_2SO_4 (29,2 mL, 548 mmol) durante 1 hora de modo que la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C . Tras ello, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 1,5 horas. Después de una detención (*quenching*) con hielo-agua (400 mL), la mezcla se neutralizó con una solución acuosa de NaOH 30% para ajustar el pH en el intervalo entre 7-8; se formó un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con agua (100 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida a 60°C durante 6 horas para obtener 27 g del compuesto de fórmula **IB** (rendimiento 56%).

[1090] La identidad del compuesto de fórmula **IB**, 2-cloro-*N*-(1-metilciclooctil)acetamida, se confirmó utilizando ^1H NMR.

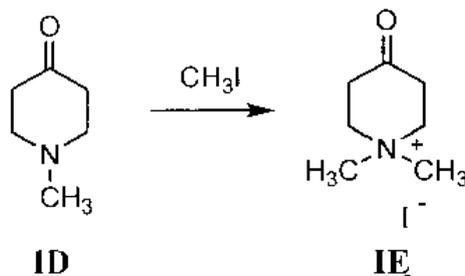
[1091] Compuesto **IB**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 6,28 (1H, s), 3,95 (2H, s), 2,05-2,00 (2H, m), 1,72 (2H, td, $J=10,01, 4,06\text{Hz}$), 1,57 (11,2H, m), 1,41 (3H, s).

[1092] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto de fórmula **IB** (27 g, 124 mmol) y etanol (240 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C , se adicionó tiourea (11,30 g, 148 mmol, Sigma-Aldrich) y ácido acético (45 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 110°C y se agitó durante 7 horas. Después de enfriar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 25°C y detenerla (*quenching*) con agua (700 mL), el precipitado blanco

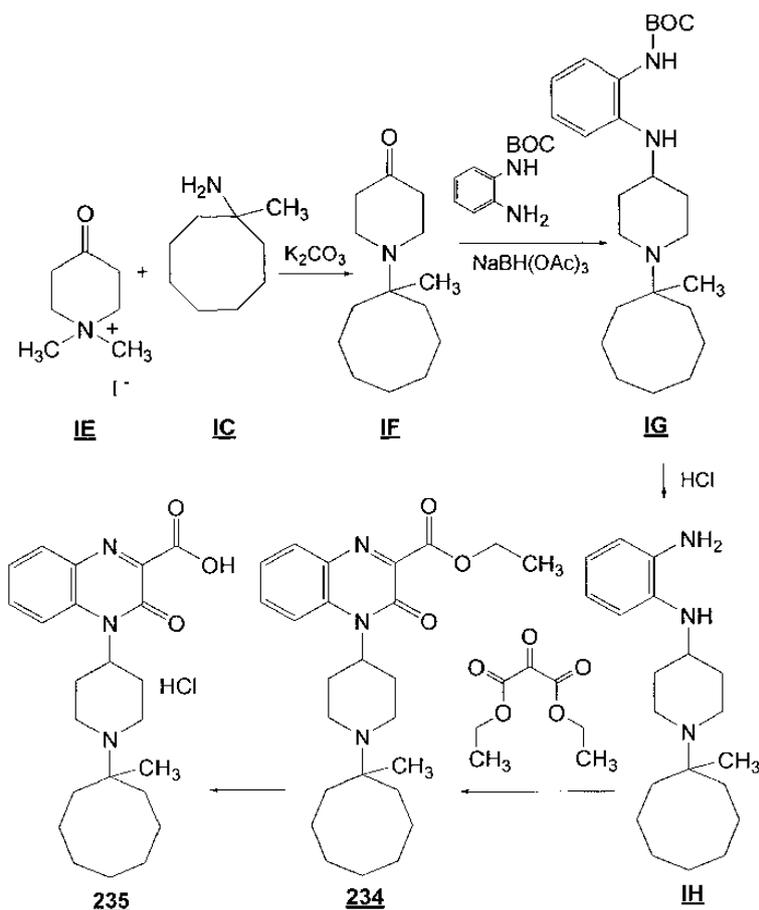
que se formó fue filtrado. El filtrado se neutralizó con una solución acuosa de NaOH al 30%, su pH se ajustó a pH 14, se lavó dos veces con n-hexano:H₂O (400 mL por cada lavado), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida para obtener 17 g del compuesto de fórmula **IC** en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 97%).

5 **[1093]** La identidad del compuesto de fórmula **IC**, 1-metilciclooctanamina, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[1094] Compuesto **IC**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, CDCl₃): 1,58-1,47 (14H, m), 1,26-1,21 (2H, m), 1,07 (3H, s).



10 **[1095]** El compuesto de fórmula **IE** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **DB** en el Ejemplo 13 con la excepción de que se utilizó 1-metilpiperidin-4-ona (**ID**, Sigma-Aldrich) en lugar de tropinona y se utilizó yoduro de metilo en lugar de sulfato de dimetilo.



15 **[1096]** De una forma similar al Ejemplo 30, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **234** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **IE** en lugar del compuesto de fórmula **GF** y se utilizó el compuesto de fórmula **IC** en lugar del compuesto de fórmula **HA**.

20 **[1097]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **234**, 4-(1-(1-metilciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1098] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **234**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,93 (1H, dd, $J=8,11, 1,01\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=4,56\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J=11,66, 4,06\text{Hz}$), 7,36 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 4,90 (1H, br), 4,50 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,15 (2H, d, $J=11,66\text{Hz}$), 2,78 (2H, dd, $J=5,07, 3,55\text{Hz}$), 2,23 (2H, t, $J=11,41\text{Hz}$), 1,86-1,24 (20H, m), 0,84 (3H, d, $J=10,65\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=426$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 425).

5

[1099] A una temperatura de aproximadamente 25°C , a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **234** (188 mg, 0,442 mmol) y etanol (8 mL) se adicionó NaOH acuoso 2N (0,663 mL, 1,325 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 2N acuoso (0,663 mL), y se extrajo con $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ para obtener una emulsión que se concentró bajo presión reducida para obtener un segundo residuo. El segundo residuo se diluyó con CHCl_3 , se secó (MgSO_4), y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo pálido. El sólido se lavó con EtOAc: Et_2O 1:1, se filtró, y se secó bajo presión reducida a 70°C durante 12 horas para obtener un tercer residuo. El tercer residuo se diluyó con HCl 2N acuoso (2 mL), se calentó, se sonicó, y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite. El aceite se secó bajo presión reducida a 70°C durante 12 horas para obtener el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **235** en forma de sólido amarillo amorfo.

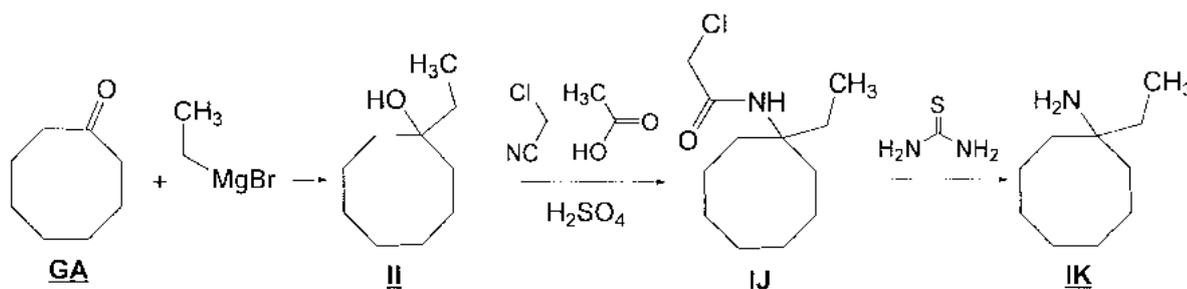
10

15

[1100] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **235**, ácido 4-(1-(1-metilciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

20

[1101] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **235**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,28 (1H, br), 7,84 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,44 (1H, s), 5,32 (1H, s), 3,63 (4H, d, $J=2,53\text{Hz}$), 2,14-1,36 (21H, m); LC/MS (100%, $t_r=1,40\text{min}$): $m/z=398$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 397).



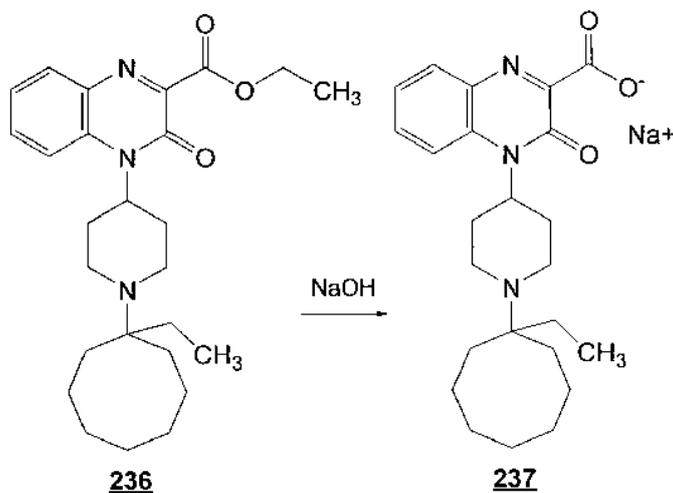
25

[1102] De una manera similar a la descrita anteriormente, el compuesto de fórmula **IK** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GA** con la excepción de que se utilizó bromuro de etilmagnesio (Sigma-Aldrich) en lugar de bromuro de metilmagnesio (rendimiento 20%).

30

[1103] La identidad del compuesto de fórmula **IK**, 1-etilciclooctanamina, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$.

[1104] Compuesto **IK**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,63-1,34 (16H, m), 1,10 (2H, s), 0,86 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$).



[1105] De una manera similar a la descrita anteriormente, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **236** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **IE** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **IK** en lugar del compuesto de fórmula **IC**.

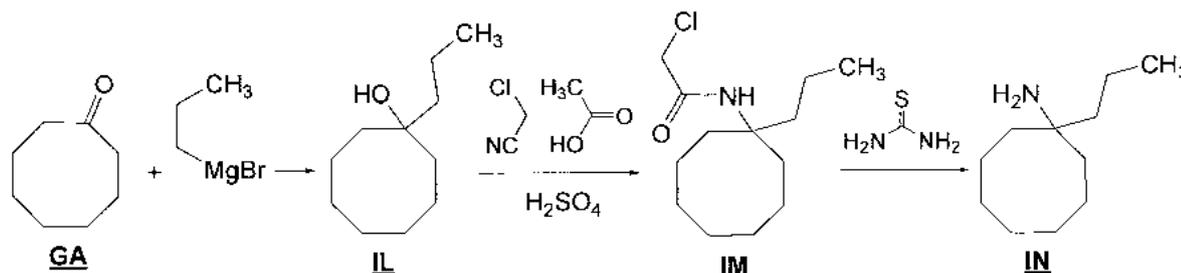
5 [1106] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **236**, 4-(1-(1-etilciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [1107] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **236**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,93 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=1,01\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J=7,86, 6,84\text{Hz}$), 7,35 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 4,94 (1H, br), 4,50 (2H, ddd, $J=14,19, 7,10, 1,52\text{Hz}$), 3,15 (2H, d, $J=10,65\text{Hz}$), 2,71 (2H, br), 2,34 (2H, t, $J=11,41\text{Hz}$), 1,83-1,39 (18H, m), 0,86 (3H, t, $J=7,35\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=440$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 439).

15 [1108] Se adicionó NaOH acuoso 2N (0,114 mL, 0,227 mmol) a una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **236** (100 mg, 0,227 mmol) y etanol (2 mL) a 25°C . La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 2 horas. Después de concentrarse bajo presión reducida, el sólido resultante se trituró con Et_2O , se filtró, y se secó bajo presión reducida a 80°C para obtener 98 mg de la sal sódica del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **237** en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento $>98\%$).

20 [1109] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **237**, 4-(1-(1-etilciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

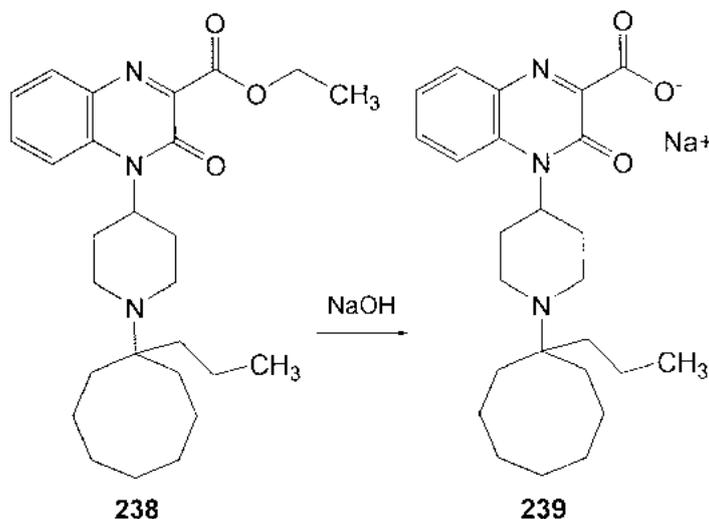
25 [1110] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **237**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,82 (2H, dd, $J=28,13, 7,86\text{Hz}$), 7,58 (1H, dd, $J=8,36, 7,35\text{Hz}$), 7,34 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 3,19 (2H, d, $J=10,65\text{Hz}$), 2,80 (2H, d, $J=10,65\text{Hz}$), 2,40 (2H, t, $J=11,41\text{Hz}$), 1,89-1,46 (18H, m), 0,89 (3H, t, $J=7,35\text{Hz}$); LC/MS (100%, $t_r=1,57\text{min}$): $m/z=411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 410).



30 [1111] De una manera similar a la descrita anteriormente, el compuesto de fórmula **IN** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GA** con la excepción de que se utilizó bromuro de propilmagnesio (Sigma-Aldrich) en lugar de bromuro de metilmagnesio (rendimiento 26%).

[1112] La identidad del compuesto de fórmula **IN**, 1-propilciclooctanamina, se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1113] Compuesto **IN**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,63-1,19 (20H, m), 0,92 (3H, t, $J=5,83\text{Hz}$).



[1114] De una manera similar a la descrita anteriormente, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **238** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **IE** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **IN** en lugar del compuesto de fórmula **IC**.

5 [1115] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **238**, 3-oxo-4-(1-(1-propiliciclooctil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [1116] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **238**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,93 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,75 (1H, dd, $J=3,80, 1,77\text{Hz}$), 7,63-7,59 (1H, m), 17,35 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 4,93 (1H, br), 4,53-4,48 (2H, m), 3,54 (1H, br), 3,14 (2H, d, $J=11,15\text{Hz}$), 2,73 (2H, ddd, $J=18,38, 11,03, 3,93\text{Hz}$), 2,33 (2H, t, $J=11,41\text{Hz}$), 1,80-1,24 (20H, m), 0,91 (3H, d, $J=12,67\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 453).

15 [1117] De una manera similar a la descrita anteriormente, la sal sódica del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **239** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **238** (rendimiento 88%).

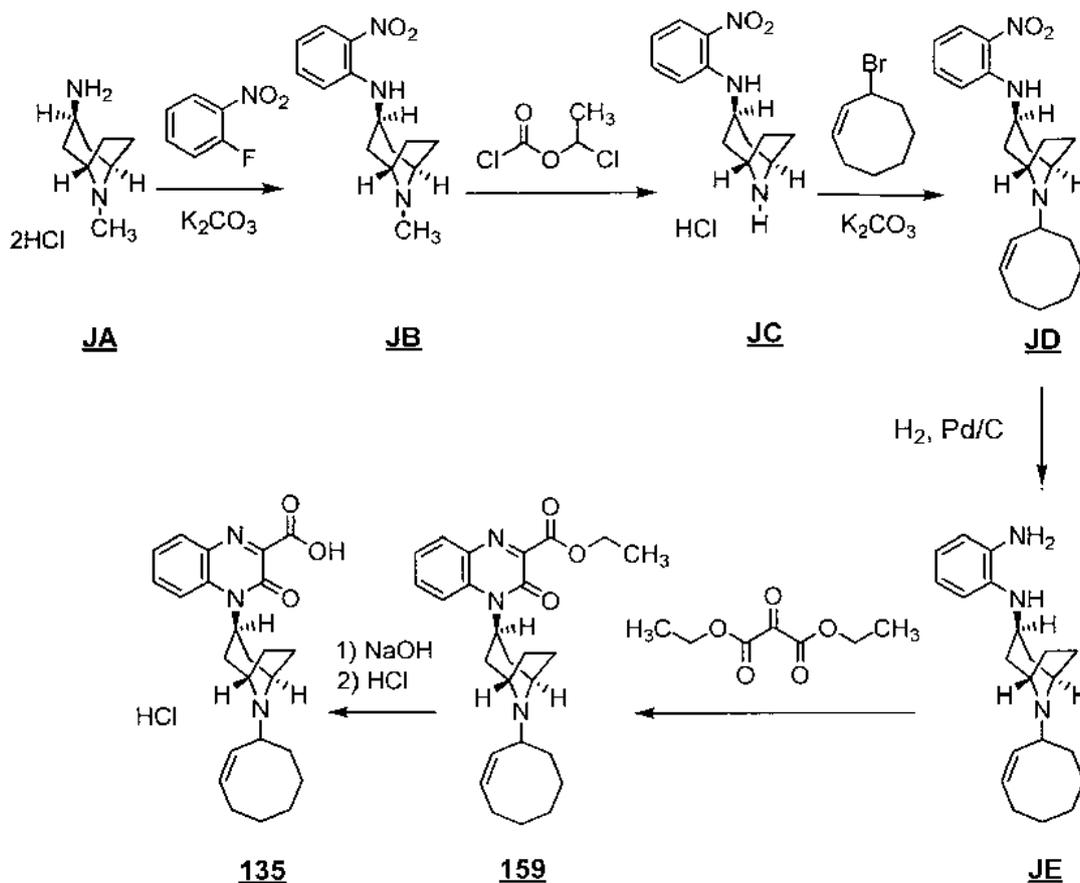
[1118] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **239**, 3-oxo-4-(1-(1-propiliciclooctil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20 [1119] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **239**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 7,86-7,77 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,34 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 3,18 (2H, d, $J=11,15\text{Hz}$), 2,79 (2H, d, $J=9,63\text{Hz}$), 2,39 (2H, t, $J=11,41\text{Hz}$), 1,90-1,29 (20H, m), 0,91 (3H, t, $J=5,83\text{Hz}$); LC/MS (96%, $t_{\text{r}}=1,82\text{min}$): $m/z=425$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 424).

5.32 Ejemplo 32

25

[1120]



30 [1121] El compuesto de fórmula **JA**, (*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina, se preparó mediante un método conocido para aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, M. Allegretti *et al.*, *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002). Se adicionó K_2CO_3 (9,12 g, 66 mmol) a una mezcla del diclorhidrato del compuesto de fórmula **JA** (4,69 g, 22 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenzoceno (3,10 g, 22 mmol, Sigma-Aldrich) en THF (30 mL) y agua (10 mL). La mezcla de

reacción resultante se sometió a reflujo durante 15 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C y detener la reacción (*quenching*) con agua (50 mL), la mezcla se extrajo dos veces con CHCl₃. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de amino-gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc:n-hexano 30%:70% a EtOAc:n-hexano 100%:0% para obtener 5,5g del compuesto de fórmula **JB** en forma de sólido naranja (rendimiento 93%).

[1122] La identidad del compuesto de fórmula **JB**, (*endo*)-8-metil-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[1123] Compuesto **JB**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, CDCl₃): 8,68 (1H, d, J=6,1Hz), 8,18 (1H, d, J=8,6Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,4, 7,4Hz), 6,73 (1H, d, J=8,6Hz), 6,61 (1H, dd, J=8,4, 7,4Hz), 3,81 (1H, q, J=6,8Hz), 3,19 (2H, s), 2,30-2,27 (5H, m), 2,15-2,10 (2H, m), 1,96-1,94 (2H, m), 1,81 (2H, d, J=14,7Hz).

[1124] Después de enfriar una mezcla del compuesto de fórmula **JB** (5,49 g, 20,4 mmol) y CHCl₃ (55 mL) a una temperatura de 0°C, se adicionó cloroformiato de 1-cloroetilo (3,3 mL, 30,6 mmol, Sigma-Aldrich) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se mezcló con MeOH (55 mL) para formar una segunda mezcla de reacción la cual se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y además se enfrió a 0°C donde se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó a 45°C bajo presión reducida para obtener 4,66 g del clorhidrato del compuesto de fórmula **JC** en forma de sólido amarillo (rendimiento 81%).

[1125] La identidad del compuesto de fórmula **JC**, (*endo*)-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[1126] Compuesto **JC**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d₆): 9,22 (2H, br s), 8,39 (1H, d, J=6,6Hz), 8,11 (1H, dd, J=8,6, 1,5Hz), 7,60-7,55 (1H, m), 7,02 (1H, d, J=8,6Hz), 6,75 (1H, t, J=7,9Hz), 4,08-3,98 (3H, m), 2,52-2,49 (4H, m), 2,47-2,40 (2H, m), 2,17-2,08 (4H, m), 2,01 (2H, d, J=15,7Hz).

[1127] Una mezcla de reacción del compuesto de fórmula **JC** (3,41 g, 12,0 mmol), (*Z*)-3-bromociclooct-1-eno (3,40 g, 18,0 mmol, Sigma-Aldrich), K₂CO₃ (4,98 g, 36,0 mmol), y acetonitrilo (120 mL) se sometió a reflujo durante 4,5 horas. Después de enfriarse a una temperatura de aproximadamente 25°C y detener la reacción (*quenching*) con agua (100 mL), la mezcla se extrajo dos veces con CHCl₃. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc:n-hexano para obtener 3,85g del compuesto de fórmula **JD** en forma de sólido naranja (rendimiento 97%).

[1128] La identidad del compuesto de fórmula **JD**, (*endo*)-8-((*Z*)-ciclooct-2-enil)-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]-octan-3-amina, se confirmó utilizando ¹H NMR.

[1129] Compuesto **JD**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, CDCl₃): 8,73 (1H, d, J=6,6Hz), 8,19 (1H, dd, J=8,6, 1,5Hz), 7,42-7,39 (1H, m), 6,73 (1H, d, J=8,6Hz), 6,61 (1H, t, J=7,6Hz), 5,77 (1H, dd, J=18,8, 8,1Hz), 5,38 (1H, t, J=9,4Hz), 3,87 (1H, q, J=6,6Hz), 3,57-3,41 (3H, m), 2,33-1,26 (18H, m).

[1130] Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **JD** (13,8 g, 38,8 mmol), paladio en carbono 10% (50 mg, 0,047 mmol), MeOH (10 mL), y EtOAc (10 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 5 horas. Después de filtrar el Pd/C a través de polvo de celulosa, la mezcla se lavó con MeOH (50 mL) y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula **JE**, *N*¹-((*endo*)-8-((*Z*)-ciclooct-2-enil)-8-azabicyclo[3.2.1]-octan-3-il)benceno-1,2-diamina, en forma de sólido color marrón. De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** a partir del compuesto de la fórmula **AB** en el Ejemplo 12, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** se preparó a partir de 2-oxomalonato de dietilo y el compuesto de fórmula **JE** (rendimiento 20% para dos etapas).

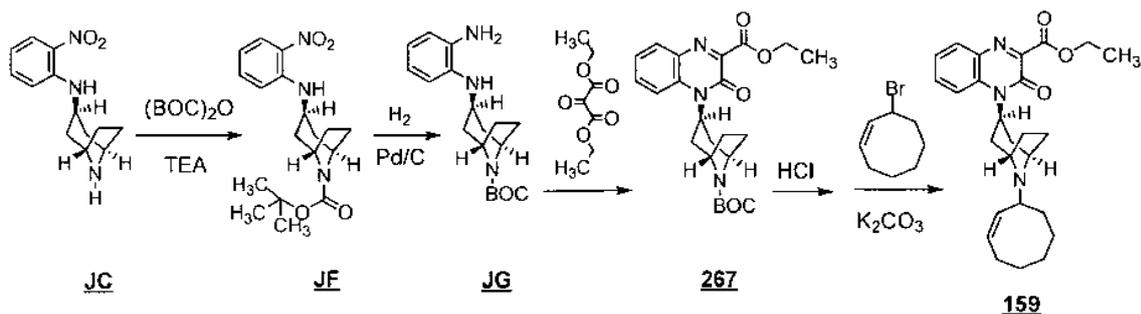
[1131] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159**, 4-((*endo*)-8-((*Z*)-ciclooct-2-enil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1132] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, CDCl₃): 7,88 (1H, dd, J=8,11, 1,52Hz), 7,79-7,75 (1H, m), 7,66 (1H, d, J=9,12Hz), 7,44 (1H, t, J=7,86Hz), 5,72 (1H, dd, J=18,25, 8,11Hz), 5,38 (2H, t, J=9,63Hz), 4,41-4,34 (2H, m), 3,71 (1H, t, J=7,6Hz), 3,51 (1H, t, J=7,86Hz), 3,19 (1H, dd, J=15,97, 8,36Hz), 2,30-2,22 (2H, m), 2,13-1,55 (14H, m), 1,39-1,18 (8H, m); LC/MS: *m/z*=435,9 [M+H]⁺ (Calculado: 435,3).

[1133] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **135** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 73%).

[1134] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **135**, ácido 4-((*endo*)-8-((*Z*)-ciclooct-2-enil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

5 **[1135]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **135**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 11,05 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=8,11Hz), 7,90 (1H, dd, J=7,86, 1,27Hz), 7,76 (1H, t, J=7,35Hz), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz), 6,05 (2H, dt, J=23,66, 7,98Hz), 5,85 (1H, t, J=9,63Hz), 4,37 (1H, t, J=7,1Hz), 4,01 (1H, s), 3,85 (1H, s), 2,63 (2H, dd, J=21,54, 9,38Hz), 2,36-1,91 (9H, m), 1,72 (3H, m), 1,31 (3H, m); LC/MS (98%, t_{r} =1,31min): m/z =408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 407,5).
10 Alternativamente, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** se preparó a través de la siguiente ruta.



15 **[1136]** A una mezcla del compuesto de fórmula **JC** (2012 mg, 7,09 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C se adicionó TEA (2,95 mL, 21,3 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,81 μL , 7,80 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (20 mL), y se extrajo tres veces con EtOAc (20 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL), se lavaron con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secaron (MgSO_4), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con hexanos:EtOAc 2:1 para obtener 2421 mg del compuesto de fórmula **JF** en forma de sólido amarillo amorfo (rendimiento 98%).
20

[1137] La identidad del compuesto de fórmula **JF**, 3-(2-nitrofenilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (*endo*)-*tert*-butilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

25 **[1138]** Compuesto **JF**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 8,60 (1H, d, J=8,0Hz), 8,10 (1H, d, J=8,0Hz), 7,55 (1H, t, J=8,0Hz), 6,96 (1H, d, J=8,0Hz), 6,71 (1H, t, J=8,0Hz), 4,12 (2H, m), 4,03 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,06-1,90 (4H, m), 1,80 (2H, m), 1,43 (9H, s); LC/MS (100%, t_{r} =2,99min): m/z =348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 347,2).

30 **[1139]** De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **CC** en el Ejemplo 6, se preparó el compuesto de fórmula **JG** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **JF** en lugar del compuesto de fórmula **CB** (rendimiento 85%).

35 **[1140]** La identidad del compuesto de fórmula **JG**, 3-(2-aminofenilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (*endo*)-*tert*-butilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1141] Compuesto **JG**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 6,58 (1H, d, J=8,0Hz), 6,50 (2H, m), 6,34 (1H, d, J=8,0Hz), 4,49 (2H, s), 4,25 (1H, s), 4,03 (2H, m), 3,59 (1H, m), 2,13 (2H, d, J=8,0Hz), 2,04 (2H, m), 1,90-1,70 (4H, m), 1,42 (9H, s); LC/MS (100%, t_{r} =1,91min): m/z =318 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 317,2).

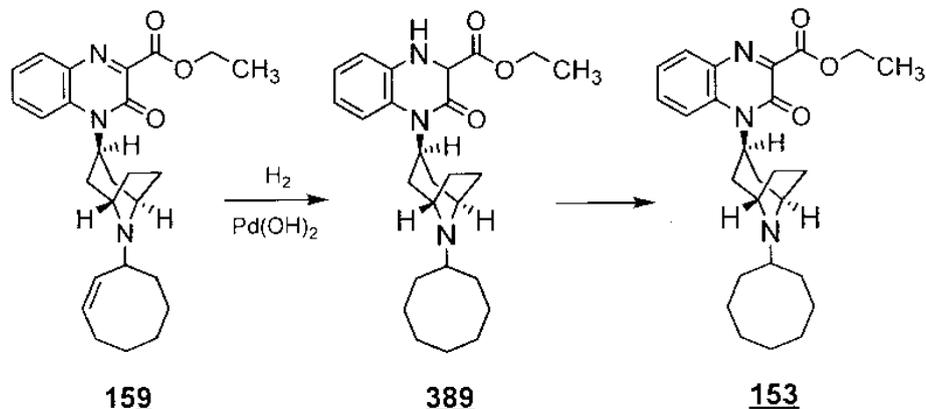
40 **[1142]** De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** a partir del compuesto de la fórmula **AB** en el Ejemplo 12, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267** se preparó a partir de 2-oxomalonato de dietilo y el compuesto de fórmula **JG** (rendimiento 92%).

45 **[1143]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267**, 4-((*endo*)-8-((*tert*-butoxicarbonil)-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.

[1144] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO): 7,90 (1H, d, J=8,0Hz), 7,77 (1H, t, J=8,0Hz), 7,57 (1H, J=8,0Hz), 7,46 (1H, t, J=8,0Hz), 4,36 (2H, q, J=8,0Hz), 4,27 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,33 (3H, t, J=8,0Hz); LC/MS (100%, t_{r} =2,48min): m/z =428 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 427,2).
50

[1145] De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267** se trató con HCl 4N en dioxanos para eliminar el

grupo BOC; después de concentrarse bajo presión reducida, el sólido resultante se hizo reaccionar con (Z)-3-bromociclooct-1-eno de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **JD** descrita anteriormente para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** (rendimiento 68% para dos etapas).

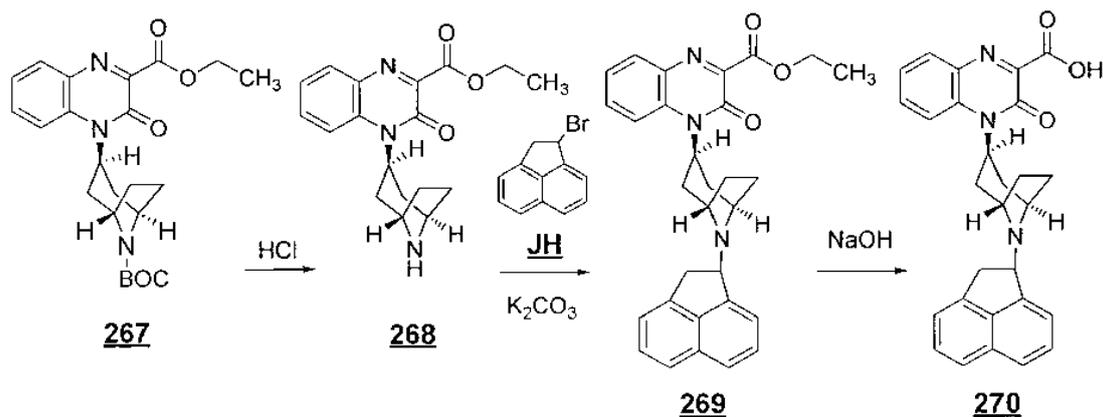


5 **[1146]** Bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 4 Kgf/cm², una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** (124 mg, 0,285 mmol), 20% Pd(OH)₂ (24 mg, Sigma-Aldrich), y MeOH (12 mL) se agitó a 50°C durante 8 horas. Después de filtrar el Pd(OH)₂, el filtrado se lavó con EtOAc y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **389**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]-octan-3-il)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-carboxilato de etilo.

10 **[1147]** Una mezcla del anterior compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **389** y xileno (4 mL) se agitó a 130°C durante 5 días. Después de concentrarse bajo presión reducida, el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con CHCl₃:MeOH 10:1 para obtener 113 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153** en forma de sólido amarillo (rendimiento 91% para dos etapas).

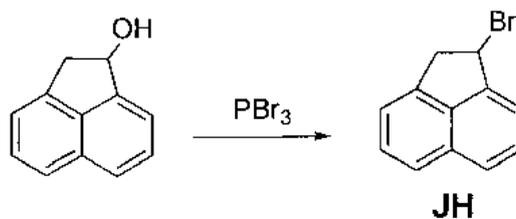
15 **[1148]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153** se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

20 **[1149]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 7,88 (1H, d, J=8,0Hz), 7,77 (1H, t, J=8,0Hz), 7,63 (1H, d, J=8,0Hz), 7,44 (1H, t, J=8,0Hz), 5,20 (1H, br), 4,37 (2H, q, J=8,0Hz), 3,63 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,26 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,85-1,20 (16H, m), 1,32 (3H, t, J=8,0Hz); LC/MS (100%, t=1,63min): m/z=438 [M+H]⁺ (Calculado: 437,3).



25

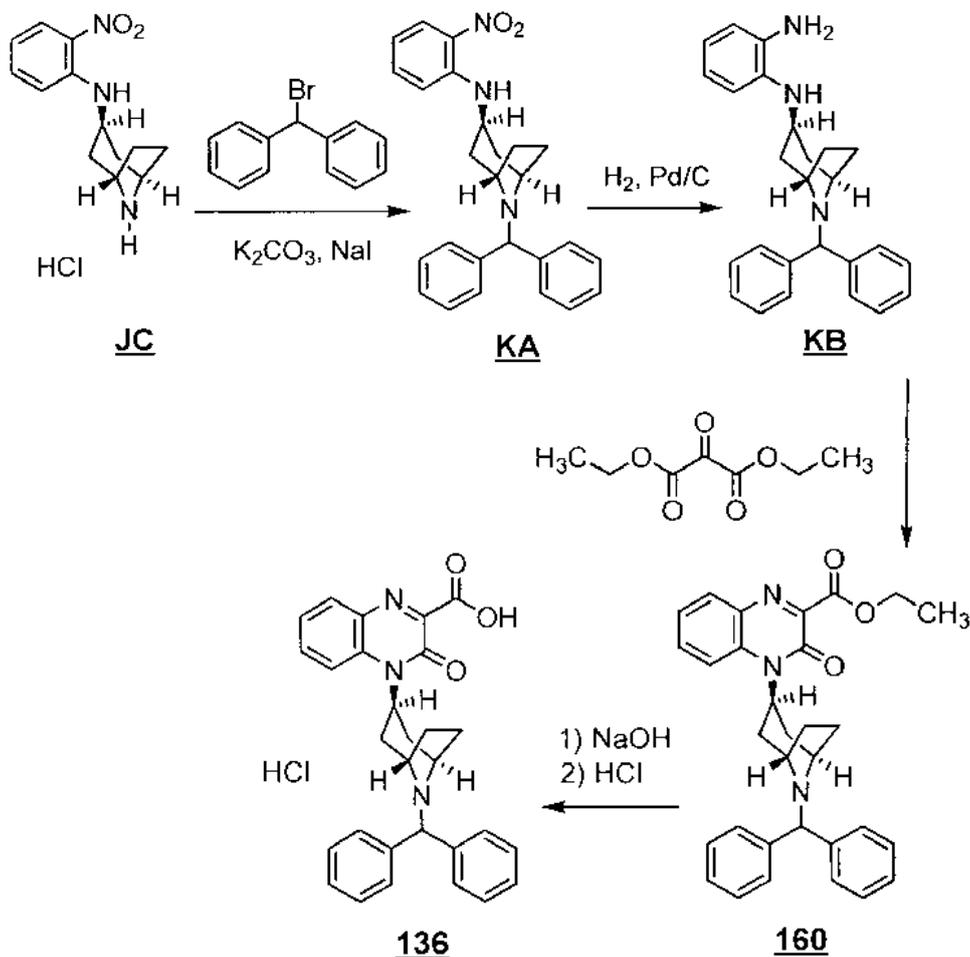
- [1150] De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268** tratando el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267** con HCl 4N en dioxanos para eliminar el grupo BOC (rendimiento >98%).
- 5 [1151] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268**, 4-((*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.
- [1152] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268**: LC/MS: $m/z=328$ [M+H]⁺ (Calculado: 327).
- 10 [1153] De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **JD** descrita anteriormente, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **269** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **JH** en lugar de (*Z*)-3-bromociclooct-1-eno (rendimiento 39%).
- 15 [1154] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **269**, 4-((*endo*)-8-(1,2-dihidroacenaftileno-1-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.
- [1155] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **269**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,90 (1H, d, J=7,6Hz), 7,68 (2H, dd, J=27,37, 8,11Hz), 7,58-7,47 (5H, m), 7,32 (2H, dd, J=11,91, 6,84Hz), 4,54-4,47 (3H, m), 4,08 (1H, br), 3,64-3,51 (2H, m), 3,27 (1H, d, J=16,73Hz), 2,33-1,98 (9H, m), 1,58 (3H, s), 1,44 (3H, t, J=7,1Hz); LC/MS: $m/z=480$ [M+H]⁺ (Calculado: 479).
- 20 [1156] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **270** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **269** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 84%).
- 25 [1157] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **270**, ácido 4-((*endo*)-8-(1,2-dihidroacenaftileno-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.
- 30 [1158] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **270**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 7,83-7,52 (8H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 5,18 (1H, s), 4,73 (1H, br), 4,21 (1H, br), 3,84-3,82 (1H, m), 3,65 (2H, br), 2,33-1,99 (8H, m); LC/MS (100%, t_r=1,45min): $m/z=452$ [M+H]⁺ (Calculado: 451).
- 35 [1159] El compuesto de fórmula **JH** se preparó de la manera siguiente:



- [1160] Bajo una atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó una solución de tribromofosfina 1M en CH₂Cl₂ (2,350 mL, 2,350 mmol, Sigma-Aldrich) a una suspensión de 1,2-dihidroacenaftileno-1-ol (1000 mg, 5,88 mmol, Sigma-Aldrich) en éter dietílico (8 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos; se formó un precipitado amarillo. Después de detener la reacción (*quenching*) con NaHCO₃ acuoso saturado, se ajustó el pH para situarlo dentro del intervalo desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 8. Tras ello, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc:agua (70mL para cada extracción), se secó (MgSO₄), se concentró bajo presión reducida, y se secó para obtener 1350 mg del compuesto de fórmula **JH**, 1-bromo-1,2-dihidroacenaftileno, en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento 99%).
- 40
- 45

5.33 Ejemplo 33

[1161]



5 **[1162]** Bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionaron K₂CO₃ (1218 mg, 8,81 mmol), yoduro de sodio (52,8 mg, 0,352 mmol), y (bromometil)enodibenceno (523 mg, 2,115 mmol, Sigma-Aldrich) a una mezcla del compuesto de fórmula **JC** (500 mg, 1,762 mmol) y acetonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción
 10 resultante se calentó con agitación a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL), se extrajo dos veces con CHCl₃ (50 mL para cada extracción), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo. El aceite se cromatógrafió con una columna de amino-gel de sílice eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 0%:100% a EtOAc:n-hexano 20%:80% para obtener 464 mg del compuesto de fórmula **KA** en forma de sólido color naranja (rendimiento 64%).

15 **[1163]** La identidad del compuesto de fórmula **KA**, (*endo*)-8-benzhidril-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

20 **[1164]** Compuesto **KA**: ¹H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d₆): 8,58 (1H, d, J=7,1Hz), 8,07 (1H, dd, J=8,62, 1,52Hz), 7,54 (5H, dd, J=9,89, 4,31Hz), 7,29 (4H, t, J=7,6Hz), 7,17 (2H, t, J=7,35Hz), 6,93 (1H, d, J=8,62Hz), 6,70-6,65 (1H, m), 4,62 (1H, s), 4,02 (1H, dd, J=6,84, 4,82Hz), 3,07 (2H, s), 2,25 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,83 (2H, dd, J=14,70, 6,59Hz), 1,65 (2H, d, J=13,69Hz); LC/MS: *m/z*=413,8 [M+H]⁺ (Calculado: 413,2).

25 **[1165]** De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **135** a partir del compuesto de la fórmula **KD** en el Ejemplo 32, el compuesto de fórmula **KB** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **KA** (rendimiento 90%), el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **160** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **KB** y 2-oxomalonato de dietilo (rendimiento 49%), y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **136** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **160** (rendimiento 70%).

30 **[1166]** La identidad del compuesto de fórmula **KB**, *N*¹-((*endo*)-8-benzhidril-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1167] Compuesto **KB**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (300MHz, DMSO- d_6): 7,52 (2H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,30-7,14 (8H, m), 6,58-6,29 (4H, m), 4,44 (2H, s), 4,12 (1H, s), 3,58 (1H, m), 2,99 (1H, s), 2,14-1,91 (5H, m), 1,65 (3H, m); LC/MS: $m/z=383,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 383,2).

5

[1168] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **160**, 4-((*endo*)-8-benzhidril-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

10

[1169] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **160**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,91-7,16 (14H, m), 4,47 (1H, s), 4,36 (2H, q, $J=6,9\text{Hz}$), 2,52 (1H, m), 2,33-1,99 (6H, m), 1,75 (2H, m), 1,33 (3H, t, $J=6,9\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=494,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 493,2).

15

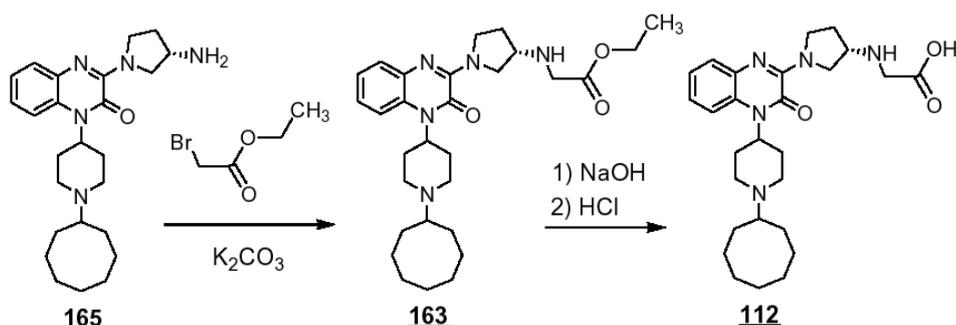
[1170] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **136**, ácido 4-((*endo*)-8-benzhidril-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

[1171] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **136**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 14,02 (0,7H, br), 10,95 (0,3H, br), 8,15-7,19 (14H, m), 6,19 (0,3H, br), 5,42 (0,7H, br), 4,47 (0,4H, s), 3,77 (0,6H, s), 2,69 (1H, m), 2,39-2,10 (6H, m), 1,77 (1H, s); LC/MS (96%, $t_r=2,25\text{min}$): $m/z=466,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 465,5).

20

5.34 Ejemplo 34

[1172]



25

[1173] A una temperatura de 0°C , se adicionaron 2-bromoacetato de etilo (20,2 μL , 0,182 mmol) y K_2CO_3 (25,2 mg, 0,182 mmol) a una mezcla del Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **165** (70 mg, 0,165 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. Después de calentarla a 50°C , la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta aproximadamente 25°C , la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo dos veces con EtOAc (10 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (MgSO_4), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 10:1 para obtener 53 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **163** en forma de sólido blanco (rendimiento 63%).

30

35

[1174] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **163**, 2-(1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-acetato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

40

[1175] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **163**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,55 (1H, m), 7,45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,10 (2H, m), 4,95 (1H, br), 4,20 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4,30-3,90 (3H, m), 3,82 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,43 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,79 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,44 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,00-1,40 (18H, m), 1,60 (3H, t, $J=8\text{Hz}$); LC/MS (98%, $t_r=1,08\text{min}$): $m/z=510,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 509,3).

45

[1176] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **112** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **163** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 96%).

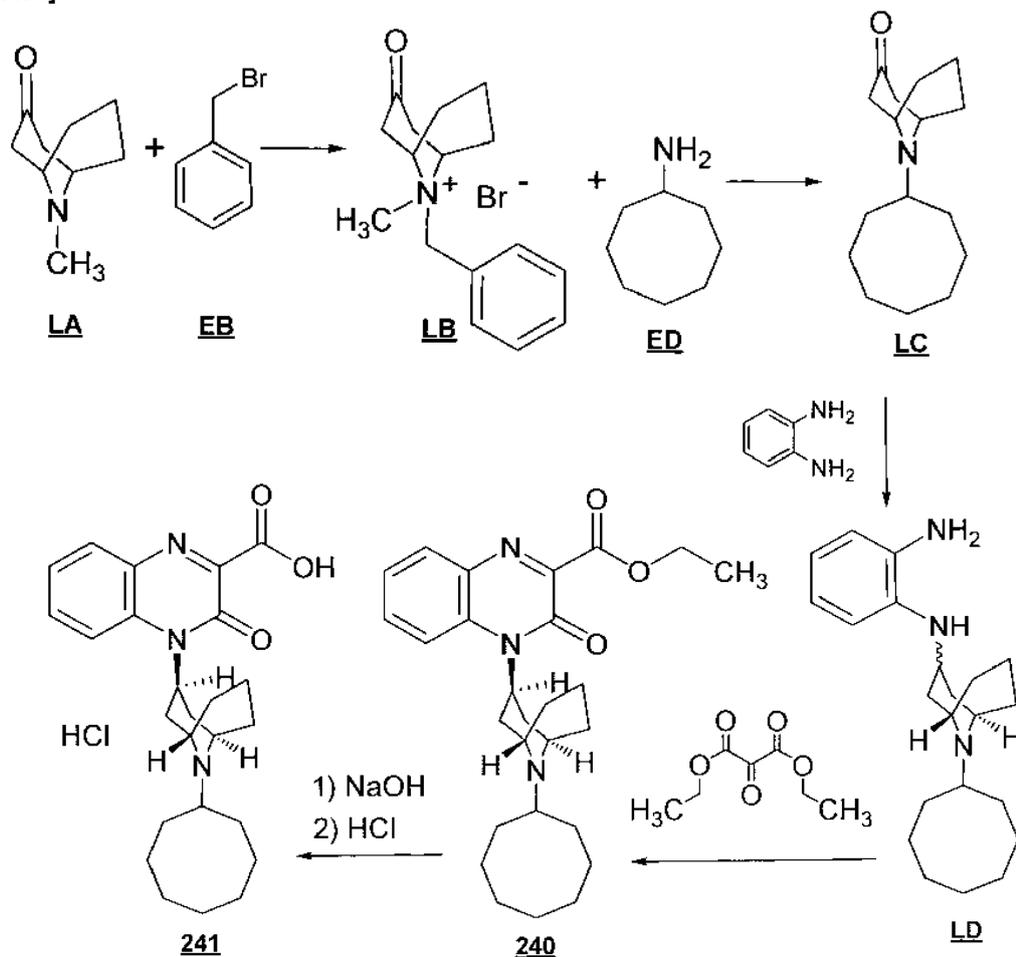
50

[1177] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **112**, ácido (*S*)-2-(1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilamino)acético, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

[1178] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **112**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 7,97 (1H, br), 7,36 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,17 (2H, m), 5,00 (1H, br), 4,30-3,10 (9H, m), 2,20 (2H, m), 2,10 (3H, m), 1,92 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 1,90-1,40 (16H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,07\text{min}$): $m/z=482,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 481,3).

5 5.35 Ejemplo 35

[1179]



10

[1180] Una mezcla del compuesto de fórmula **LA** (10,00 g, 65,4 mmol, Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD) y el compuesto de fórmula **EB** (11,17 g, 65,4 mmol) se sometió a reflujo en acetona (150 mL) durante 3 horas, se enfrió, se filtró, se lavó dos veces con éter dietílico (30 mL por cada lavado), se lavó dos veces con hexanos (30 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida para obtener 10g del compuesto de fórmula **LB**, bromuro de 9-metil-9-bencil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, en forma de sólido blanco (rendimiento 47%).

15

[1181] De una forma similar al Ejemplo 14, se preparó la mezcla isomérica *endo:exo* del compuesto de fórmula **LD**, *N*¹-(9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)benceno-1,2-diamina con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **LB** en lugar del compuesto de fórmula **EC**. Tras ello, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **240** a partir de 2-oxomalonato de dietilo de una forma similar al Ejemplo 12 con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **LD** en lugar del compuesto de fórmula **AB** (rendimiento total 7%).

20

[1182] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **240**, 4-((*endo*)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$, LC/MS y LC.

25

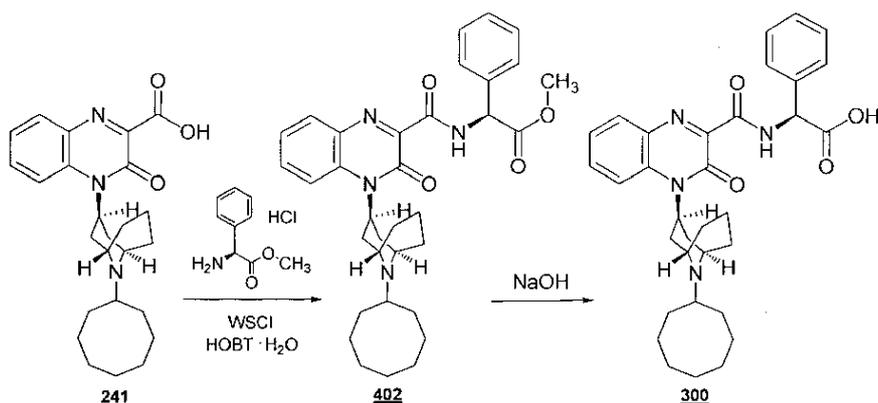
[1183] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **240**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,92 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, $J=8,1, 8,2\text{Hz}$), 5,16 (br, 1H), 4,52 (t, 2H, $J=7,0\text{Hz}$), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 1H), 2,72-2,74 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 25H), 1,12-1,15 (m, 2H); LC/MS (98,7%, $t_{\text{r}}=7,534\text{min}$): $m/z=452,7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 451,6); LC (SiO_2) 1:2 a continuación 3:1 Et_2O :hexanos: $R_f=0,5$ con detección UV, reactivo de Dragendorff.

30

[1184] De una forma similar al Ejemplo 7, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **240** (rendimiento 40%).

5 [1185] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [1186] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, 1:3 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 8,45 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 8,02 (dd, 1H, $J=1,5, 8,1\text{Hz}$), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,5 (dd, 1H, 7,5, 7,9Hz), 5,96-6,04(m, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,04-3,08 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,48-2,54 (m, 2H), 1,6-2,2 (m, 24H); LC/MS (98,7%, $t_{\text{r}}=5,612\text{min}$): $m/z=424,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



15 [1187] De una forma similar al Ejemplo 21, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **402** se preparó utilizando Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241** en lugar de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** y clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (*S*)-(+)-metilo en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 60%).

20 [1188] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **402**, 2-(4-((*endo*)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-fenilacetato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

[1189] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **402**: LC/MS: $m/z=571$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 570).

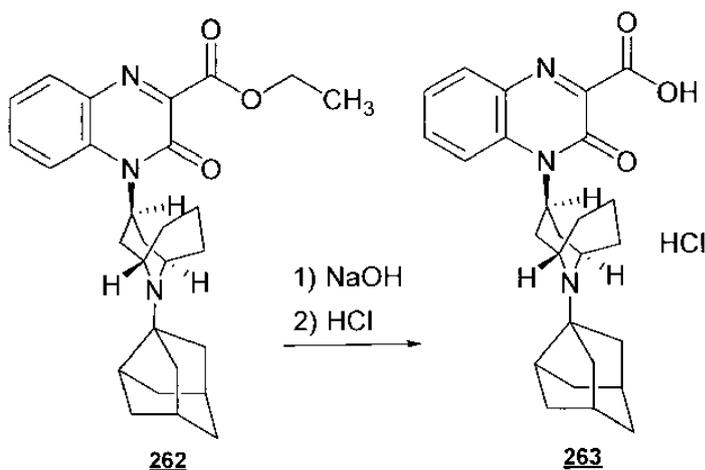
25 [1190] Se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **300** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **402** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 81%).

30 [1191] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **300**, ácido (*S*)-2-(4-((*endo*)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-fenilacético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

35 [1192] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **300**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,56 (d, 1H, $J=7,0\text{Hz}$), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,31-7,51 (m, 7H), 5,84 (s, 1H), 5,52 (d, 1H, $J=7,0\text{Hz}$), 4,02 (s, 2H), 1,29-3,58 (m, 25H); LC/MS: $m/z=557$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 556).

5.36 Ejemplo 36

40 [1193] De una forma similar al Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de la fórmula **LB**.



5 **[1194]** Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **262** (rendimiento 19% para tres etapas) y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **263** (rendimiento 90%) utilizando clorhidrato de 3-noradamantina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

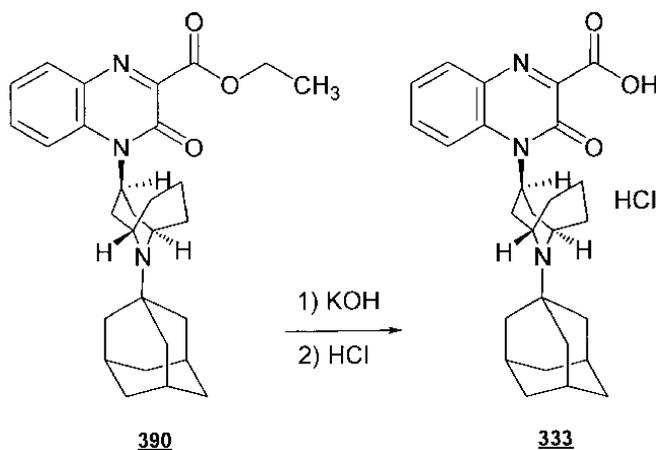
10 **[1195]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **262**, éster etílico del ácido *endo*-4-(9-(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

15 **[1196]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **262**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,93 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,63 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,55 (1H, bs), 7,36 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 4,52 (2H, q, $J=8,5\text{Hz}$), 3,55 (2H, m), 2,73-2,38 (3H, m), 2,32 (2H, s), 2,22 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 2,03-1,50 (18H, m), 1,46 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1,36 (2H, m); LC/MS: $m/z=462,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **[1197]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **263**, ácido 4-(9-(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-di-hidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

25 **[1198]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **263**: ^1H NMR: δ_{H} (600MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 14,05 (1H, bs), 7,91 (1H, bd), 7,80 (1H, bt), 7,69 (1H, bs), 7,48 (1H, bt), 4,85 (1H, bs), 3,55 (2H, m), 2,50-2,20 (6H, m), 2,12-1,52 (15H, m), 1,36 (2H, m); LC/MS (100%): $m/z=434,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 **[1199]** De una forma similar al Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de la fórmula **LB** con la excepción de que se sustituyó NaOH por KOH en la etapa de desesterificación.



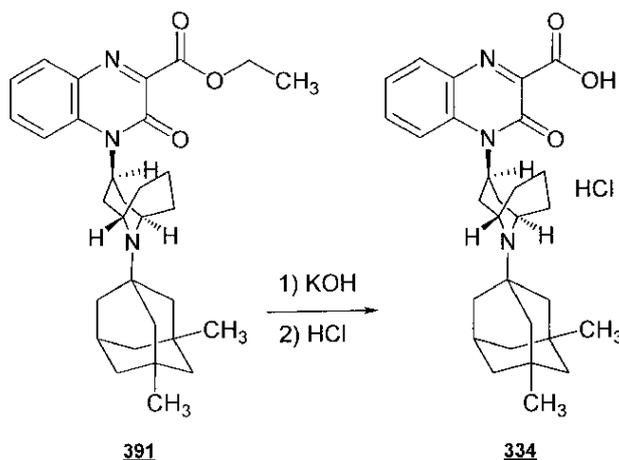
35 **[1200]** Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **390** y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **333** utilizando 1-adamantilamina en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

36 **[1201]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **390**, éster etílico del ácido *endo*-4-(9-adamantan-1-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando LC/MS.

[1202] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **390**: LC/MS (96,1%, $t_r=2,374\text{min}$): $m/z=476,6$ $[M+H]^+$ (Calculado: 475,6).

5 [1203] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **333**, ácido *endo*-4-(9-adamantan-1-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [1204] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **333**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, CDCl_3): 14,19 (1H, s), 9,21 (1H, m), 8,98 (1H, s), 8,21 (1H, m), 7,99 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,01 (1H, m), 4,31 (2H, s), 3,06 (1H, m), 2,79 (4H, m), 2,57 (6H, s), 2,31 (5H, m), 1,81 (9H, m); LC/MS (100%, $t_r=5,604\text{min}$): $m/z=448,5$ $[M+H]^+$ (Calculado: 447,6).



15 [1205] Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **391** (rendimiento 9,1% para tres etapas) y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **333** (rendimiento 38%) utilizando el clorhidrato de memantina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

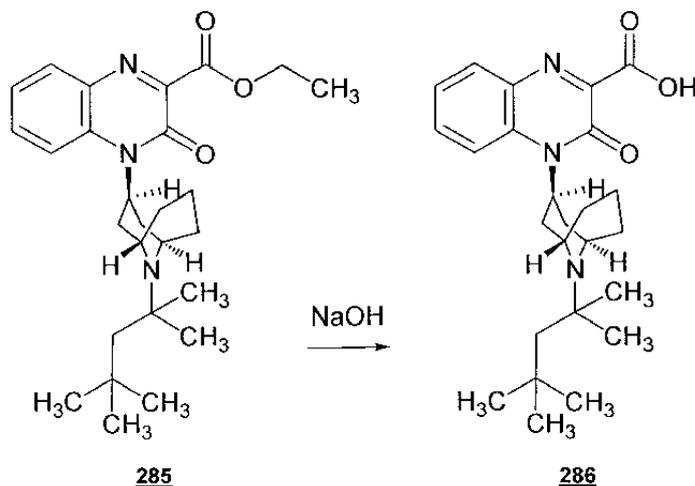
20 [1206] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **391**, éster etílico del ácido *endo*-4-[9-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó usando LC/MS.

[1207] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **391**: LC/MS (92,7%, $t_r=2,453\text{min}$): $m/z=504,2$ $[M+H]^+$ (Calculado: 503,7).

25 [1208] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **334**, ácido *endo*-4-[9-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

30 [1209] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **334**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, CDCl_3): 14,09 (1H, s), 9,20 (1H, m), 9,08 (1H, s), 8,21 (1H, m), 8,00 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,01 (1H, m), 4,28 (2H, s), 3,17 (1H, m), 2,78 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,28 (2H, m), 2,20 (4H, s), 1,80 (3H, m), 1,60 (1H, s), 1,51 (2H, m), 1,18-1,45 (5H, m), 0,98 (3H, s); LC/MS (100%, $t_r=7,12\text{min}$): $m/z=476,5$ $[M+H]^+$ (Calculado: 475,6).

35 [1210] De una forma similar al Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de la fórmula **LB** con la excepción de que el tratamiento final con HCl fue omitido.



[1211] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **285** (rendimiento 0,42% para tres etapas) y **286** (rendimiento 92%) utilizando 2,4,4-trimetilpentan-2-amina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

5

[1212] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **285**, 3-oxo-4-((endo)-9-(2,4,4-trimetilpentan-2-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10

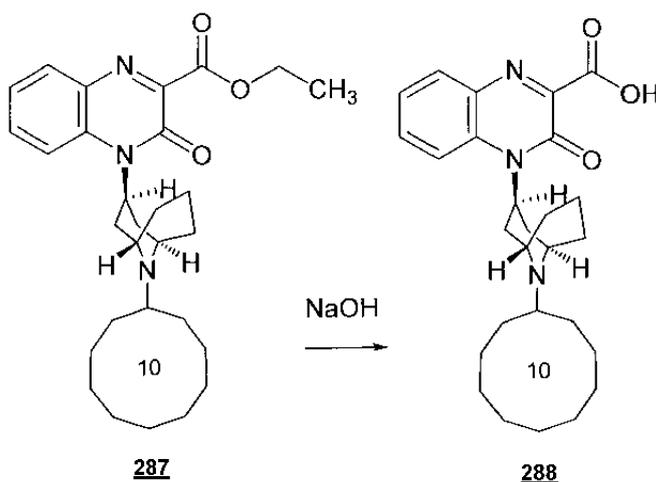
[1213] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **285**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 7,92 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,60 (2H, m), 7,35 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 4,80 (1H, m), 4,51 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 3,71 (2H, m), 2,58 (3H, m), 1,94 (2H, m), 1,70 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,32 (2H, m), 1,31 (6H, s), 1,04 (9H, s); LC/MS: $m/z=454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 453,6).

15

[1214] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **286**, ácido 3-oxo-4-((endo)-9-(2,4,4-trimetilpentan-2-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20

[1215] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **286**: ^1H NMR: δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$): 7,87 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,74 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 7,62 (1H, br), 7,44 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 4,80 (1H, br), 3,68 (2H, m), 2,40 (3H, m), 1,95 (2H, m), 1,65 (3H, m), 1,55 (2H, s), 1,27 (6H, s), 1,25 (2H, m), 1,05 (9H, s); LC/MS (98%, $t_r=2,09\text{min}$): $m/z=426$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 425,6).



25

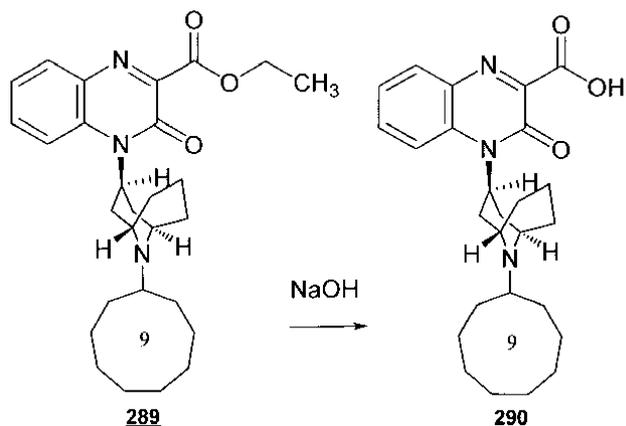
[1216] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **287** y **288** utilizando ciclodecanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

[1217] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **287**, 4-((endo)-9-(ciclodecil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1218] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **287**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 7,93 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,66-7,52 (2H, m), 7,36 (1H, m), 5,11 (1H, br), 4,51 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 3,51 (2H, d, $J=11,15\text{Hz}$), 3,05 (1H, m), 2,71 (2H, m), 2,39 (1H, m), 2,01 (2H, m), 1,82-1,40 (29H, m), 1,15 (2H, m); LC/MS: $m/z=480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 479,6).

5 [1219] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **288**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclodecil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

10 [1220] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **288**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3 , DCI): 8,70 (0,2H, m), 8,17 (0,8H, m), 7,93 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,29 (1H, m), 6,10 (1H, br), 4,18 (2H, m), 3,60 (2H, br), 3,05 (2H, m), 2,89 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,20 (4H, m), 1,90-1,40 (18H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,87\text{min}$): $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 454,6).



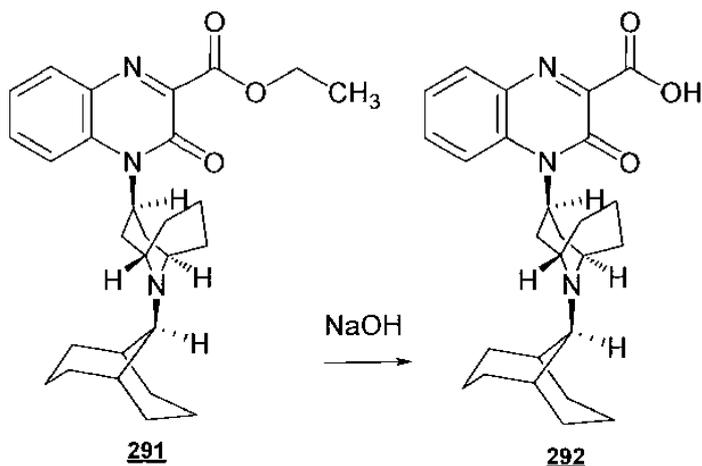
15 [1221] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **289** y **290** utilizando ciclononamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

[1222] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **289**, 4-((*endo*)-9-ciclononil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

20 [1223] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **289**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 7,93 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,63 (2H, m), 7,36 (1H, t, $J=8,11\text{Hz}$), 5,18 (1H, br), 4,51 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,51 (2H, d, $J=10,65\text{Hz}$), 3,04 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,40 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,82-1,43 (22H, m), 1,14 (2H, m); LC/MS: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 465,6).

25 [1224] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **290**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclononil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

[1225] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **290**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 8,11 (1H, m), 7,87 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,57 (1H, m), 7,25 (1H, m), 6,03 (1H, br), 4,16 (2H, s), 3,69 (1H, s), 3,08-2,89 (3H, m), 2,57 (2H, m), 2,23-1,38 (21H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,67\text{min}$): $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 437,6).



30

[1226] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **291** y **292** utilizando (*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-9-amina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

5 [1227] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **291**, 4-((*endo*)-9-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-9-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.

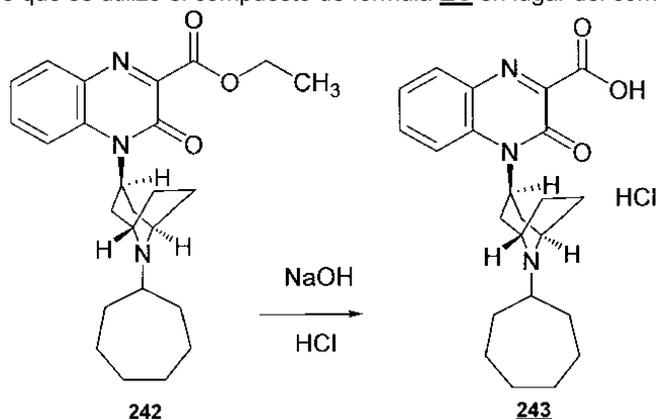
10 [1228] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **291**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 7,93 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), m), 7,36 (1,1H, t, $J=7,35\text{Hz}$), 5,28 (1H, m), 4,51 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,55 (2H, m), 2,81 (3H, m), 2,36 (1H, m), 2,09-1,41 (22H, m), 1,07 (2H, d, $J=12,67\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 463,6).

15 [1229] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **292**, ácido 4-((*endo*)-9-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-9-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 [1230] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **292**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 8,26 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,81 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 7,70 (1H, m), 7,55 (1H, m), 5,40 (1H, m), 3,61 (2H, d, $J=10,14\text{Hz}$), 2,85 (1H, s), 2,81 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,13-1,46 (19H, m), 1,12 (2H, m); LC/MS (100%, $t_r=1,67\text{min}$): $m/z=436$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 435,6).

5.37 Ejemplo 37

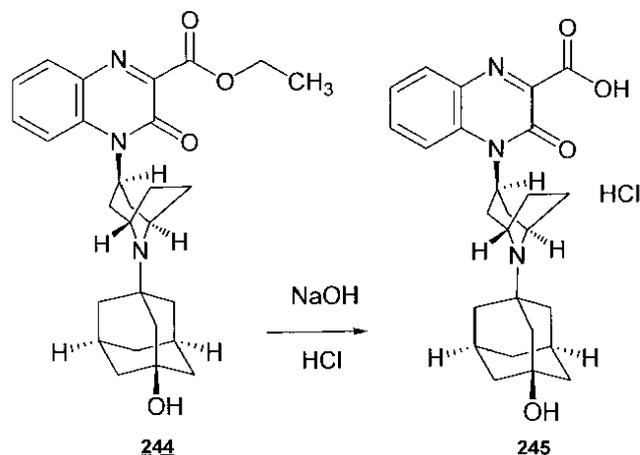
[1231] De una forma similar al Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **EC** en lugar del compuesto de fórmula **LB**.



25 [1232] Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **242**, 4-((*endo*)-8-cicloheptil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **243** utilizando cicloheptanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

30 [1233] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **243**, ácido 4-((*endo*)-8-cicloheptil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

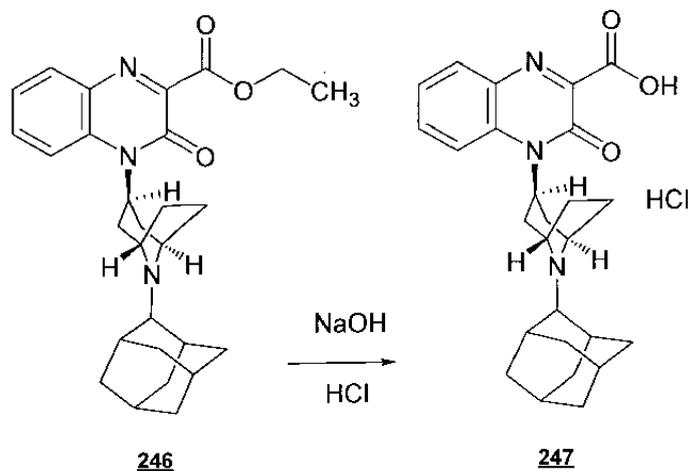
35 [1234] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **243**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, 1:3 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 8,01-8,04 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 5,7-5,8 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 2H), 2,20-2,64 (m, 8H), 1,60-1,92 (m, 10H); LC/MS (100%, $t_r=4,981\text{min}$): $m/z=396,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[1235] Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **244**, éster etílico del ácido *endo*-4-[8-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **245** utilizando 3-amino-adamantan-1-ol (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

[1236] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **245**, ácido *endo*-4-[8-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

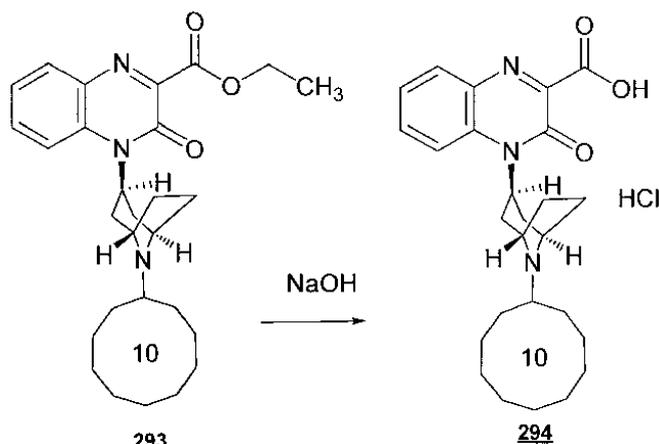
[1237] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **245**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, 1:3 CDCl_3 : CD_3OD): 8,1 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 8,02 (dd, 1H, $J=1,2, 7,8\text{Hz}$), 7,83 (ddd, 1H, $J=1,5, 7,2, 8,3\text{Hz}$), 7,51-7,55 (m, 1H), 6,04-6,18 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 2H), 2,60-3,64 (m, 2H), 2,32-2,68 (m, 6H), 2,08-2,24 (m, 6H), 1,6-1,8 (m, 6H); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=4,338\text{min}$): $m/z=450,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[1238] Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **246**, éster etílico del ácido *endo*-4-(8-adamantan-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico (rendimiento 35%), y el clorhidrato del compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida **247** (rendimiento 58%) utilizando 2-amino-adamantano (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

[1239] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **247**, ácido *endo*-4-(8-adamantan-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1240] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **247**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, 1:3 CDCl_3 : CD_3OD): 8,1 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$), 8,03 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 6,14-6,21 (m, 1H), 4,28-4,42 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 4H), 2,28-2,44 (m, 6H), 1,6-2,2 (m, 10H); LC/MS (97,9%, $t_{\text{r}}=5,362\text{min}$): $m/z=434,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



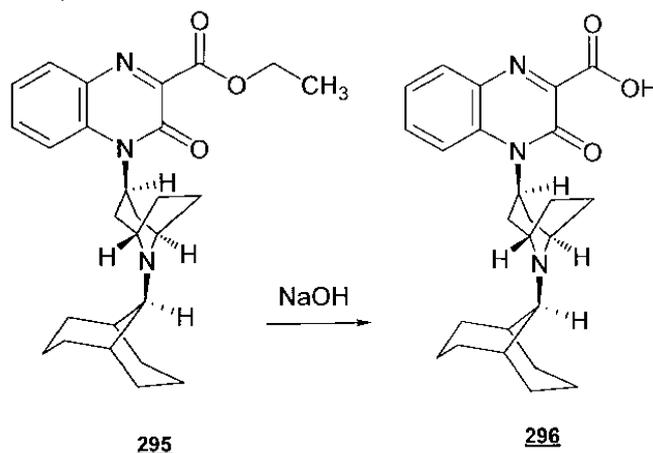
[1241] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **293** y **294** utilizando ciclodecanamina en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

5 [1242] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **293**, 4-((endo)-8-ciclodecil-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.

10 [1243] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **293**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 7,91 (1H, m), 7,64-7,54 (2H, m), 7,34 (1H, m), 5,20 (1H, br), 4,49 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,68 (2H, s), 2,45-2,20 (5H, m), 2,02 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,72-1,42 (22H, m); LC/MS: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 465,6).

[1244] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **294**, ácido 4-((endo)-8-ciclodecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

15 [1245] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **294**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 7,88 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,24 (1H, m), 5,80 (1H, m), 4,13 (2H, m), 3,10 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,60-1,40 (24H, m); LC/MS (99%, $t_{\text{r}}=1,76\text{min}$): $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 437,6).



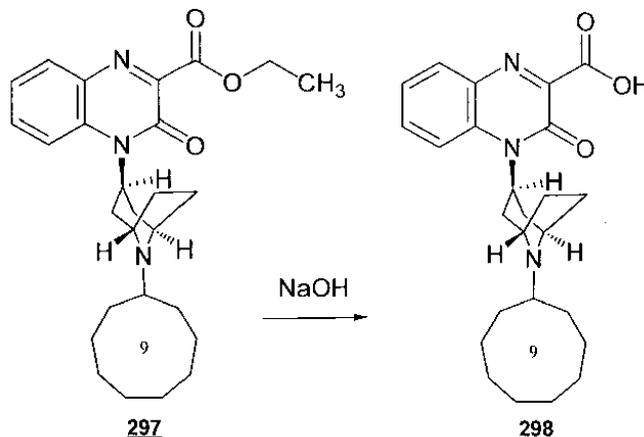
20 [1246] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **295** y **296** utilizando (exo)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-amina en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

25 [1247] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **295**, 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-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1248] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **295**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 7,92 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,62 (1H, t, $J=7,86\text{Hz}$), 7,52 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,35 (1,1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 5,20 (1H, br), 4,49 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,68 (2H, s), 2,45-2,20 (5H, m), 2,02 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,72-1,42 (24H, m); LC/MS: $m/z=450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 449,6).

30 [1249] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **296**, 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, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1250] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **296**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 8,42 (1H, m), 8,21 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,58 (1H, m), 6,60 (1H, m), 4,27 (2H, m), 3,10 (3H, m), 2,60-1,30 (22H, m); LC/MS (100%, t_{r} =1,54min): $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 423,6).



5

[1251] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **297** y **298** utilizando ciclononamina en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

10

[1252] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **297**, 4-((endo)-8-ciclononil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

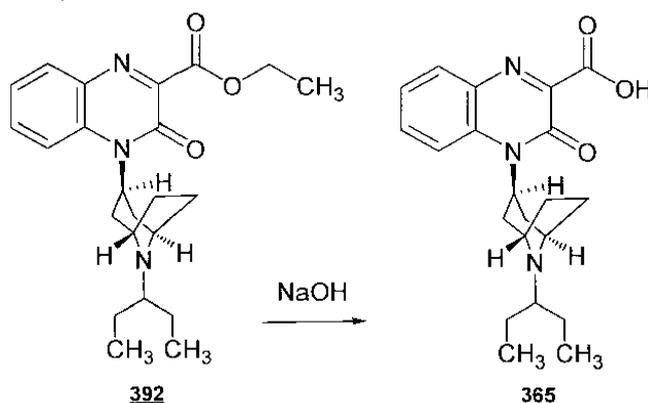
15

[1253] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **297**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 7,92 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,52 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,35 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 5,40 (1H, br), 4,50 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,68 (2H, s), 2,28-1,40 (26H, m); LC/MS: $m/z=450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 449,6).

[1254] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **298**, ácido 4-((endo)-8-ciclononil-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.

20

[1255] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **298**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 8,23 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,74 (2H, m), 7,53 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 5,60 (1H, br), 3,75 (2H, s), 3,49 (1H, s), 2,40-1,47 (22H, m); LC/MS (100%, t_{r} =1,40min): $m/z=422$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 421,6).



25

[1256] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **392** y **365** utilizando pentan-3-amina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

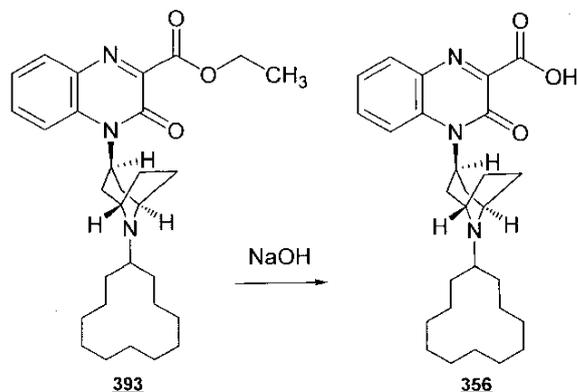
[1257] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **392**, 3-oxo-4-((endo)-8-(pentan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$.

30

[1258] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **392**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 0,95 (t, $J=7,39\text{Hz}$, 6H), 1,40-1,60 (m, 7H), 1,85 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,15-2,38 (m, 5H), 3,67 (m, 2H), 4,54 (q, $J=7,11\text{Hz}$, 2H), 5,30 (br, 1H), 7,38 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,57 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,68 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,96 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H).

[1259] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **365**, ácido 3-oxo-4-((endo)-8-(pentan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

5 **[1260]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **365**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (DMSO- d_6): 0,96 (t, J=7,4Hz, 6H), 1,86 (m, 4H), 2,16-2,27 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 7,44 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,73 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,0Hz, 1H); LC/MS (99%, t_{r} =0,81min): m/z =370 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 369,6).



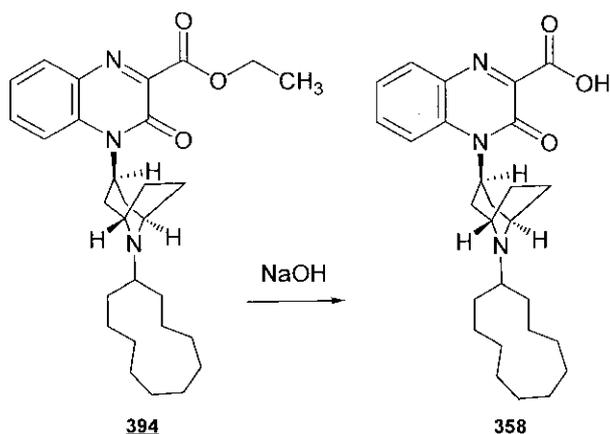
[1261] Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **393** y **356** utilizando ciclododecanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

10 **[1262]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **393**, 4-((endo)-8-ciclododecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

15 **[1263]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **393**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 1,35 (m, 25H), 1,82 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,26 (m, 5H), 3,68 (m, 2H), 4,49 (q, J=7,1Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,34 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,6Hz, 1H); LC/MS: m/z =494 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 493,6).

[1264] La identidad del compuesto de Piperidina 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 $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

20 **[1265]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **356**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 1,42 (m, 16H), 1,60-2,60 (m, 12H), 2,72 (s, 1H), 3,06 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,00 (br, 1H), 7,32 (t, J=7,35Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,93 (d, J=8,11Hz, 1H), 8,10 (m, 1H); LC/MS (100%, t_{r} =2,20min): m/z =466 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 465,6).



25 **[1266]** Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **394** y **358** utilizando cicloundecanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

30 **[1267]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **394**, 4-((endo)-8-cicloundecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

[1268] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **394**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 1,30-1,70 (m, 24H), 1,83 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,25 (m, 5H), 3,66 (m, 2H), 4,50 (d, J=7,14Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,36 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,60 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,6Hz, 1H); LC/MS: m/z =480 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 479,6).

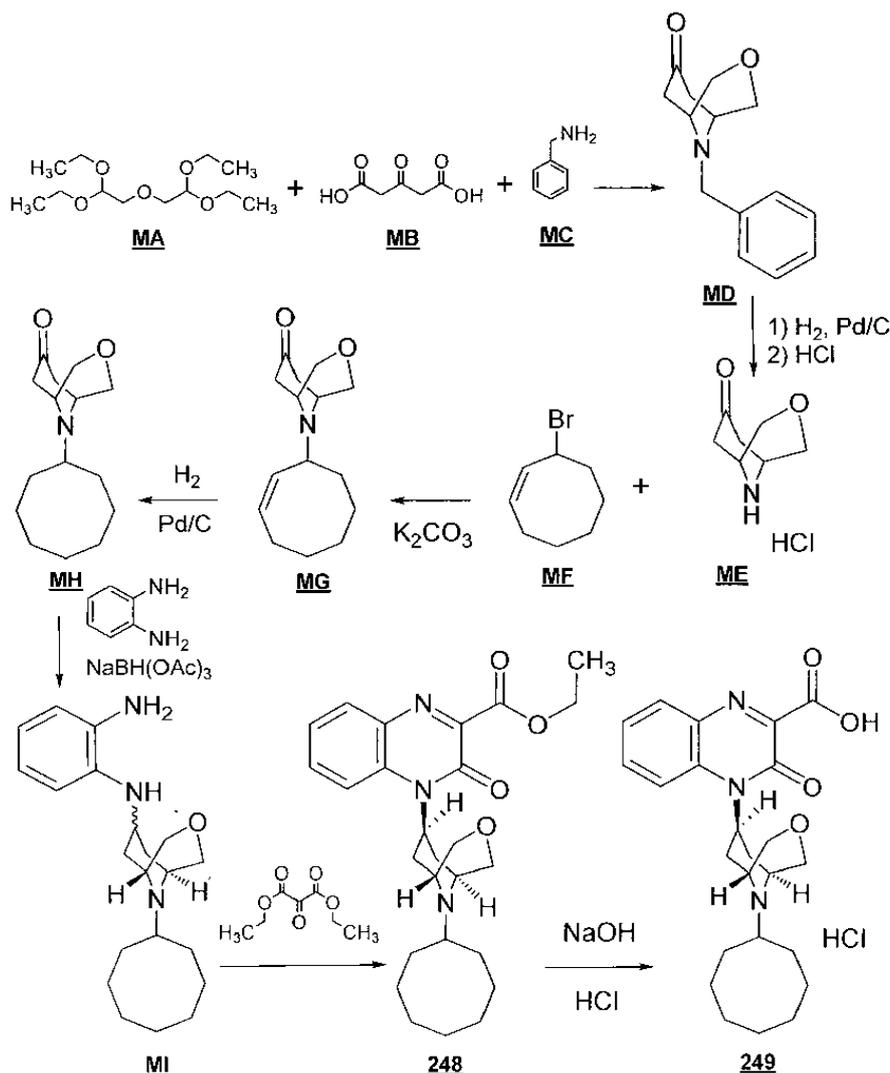
35 **[1269]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **358**, ácido 4-((endo)-8-cicloundecil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

5

[1270] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **358**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (CDCl_3): 1,30-1,60 (m, 14H), 1,75 (m, 2H), 2,13 (m, 6H), 2,39 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H); LC/MS (99%, t_{r} =2,06min): $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 451,6).

5.38 Ejemplo 38

[1271]



10

15

20

25

[1272] El compuesto de fórmula **MA**, 2-(2,2-dietoxietoxy)-1,1-dietoxietano, se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en C.L. Zirkle *et al.*, *J. Org. Chem.* 26:395 (1961). Una mezcla del compuesto de fórmula **MA** (25 g, 0,14 mmol), AcOH (7 mL), y agua (25 mL) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar hasta aproximadamente 25°C, la solución incolora resultante se adicionó a 350 mL de una solución tampón que contiene 36 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ y 25 g de ácido cítrico. Bajo una atmósfera de argón, se adicionaron 400 mL de agua y los compuestos de fórmula **MB** (ácido 3-oxopentanoico, 40 g, 0,27 mol, Sigma-Aldrich) y **MC** (fenilmetanamina, 27 g, 0,25 mol). Después de mantener la mezcla de reacción a 26-28°C durante 24 horas, esta se saturó con NaCl, se neutralizó con aproximadamente 50 g de NaOH a un pH de aproximadamente 11, y se extrajo cuatro veces con DCM (250 mL para cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite color marrón el cual se diluyó con acetona (200 mL), se concentró bajo presión reducida, y se secó para obtener aproximadamente 7g del compuesto de fórmula **MD**, 9-bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona, en forma de sólido blanco. De una forma similar al Ejemplo 18, el grupo bencilo del compuesto de fórmula **MD** se eliminó para obtener 3,8 g del clorhidrato del compuesto de fórmula **ME**, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona, en forma de sólido blanco.

[1273] De una forma similar al Ejemplo 32, se preparó el compuesto de fórmula **MG**, 9-((Z)-ciclooct-2-enil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona, a partir del compuesto de la fórmula **ME** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **ME** en lugar del compuesto de fórmula **JC** (rendimiento 90%). Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **MG**, 5% paladio en carbono (1,0 g, Sigma-Aldrich), y EtOH (20 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Después de filtrar el Pd/C, el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula **MH**, 9-ciclooctil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona.

[1274] De una forma similar al Ejemplo 1, se preparó una mezcla de los isómeros *endo* y *exo* del compuesto de fórmula **MI**, *N*'-9-ciclooctil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)benceno-1,2-diamina, con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **MH** en lugar del compuesto de fórmula **AA**. El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **248** se preparó a partir de 2-oxomalonato de dietilo de una forma similar al Ejemplo 12 con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **MI** en lugar del compuesto de fórmula **AB** (rendimiento 15% con respecto a **MH**).

[1275] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **248**, 4-((*endo*)-9-ciclooctil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1276] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **248**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 8,30 (br, 1H), 7,95 (dd, 1H, J=1,5, 8,1Hz), 7,64 (ddd, 1H, J=1,5, 7,2, 8,2Hz), 7,35 (ddd, 1H, J=1,1, 7,1, 8,3Hz), 6,05 (br, 1H), 4,52 (t, 2H, J=7,2Hz), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 1H), 2,20-2,24 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 19H); LC/MS (100%, t_r=6,056min): m/z=454,6 [M+H]⁺ (Calculado: 453,6).

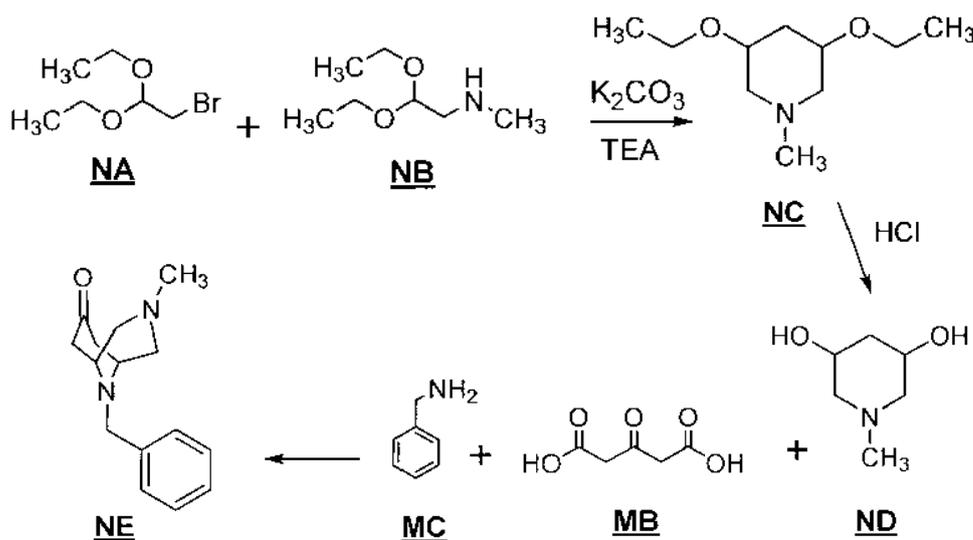
[1277] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **249** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **248** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 78%).

[1278] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **249**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclooctil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1279] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **249**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃:CD₃OD 1:3): 8,25-8,42 (m, 1H), 8,02-8,06 (m, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H, J=7,4, 7,9Hz), 6,24 (br, 1H), 3,80-4,32 (m, 7H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,60-3,78 (m, 3H), 1,60-2,24 (m, 14H); LC/MS (99,1%, t_r=2,067min): m/z=426,5 [M+H]⁺.

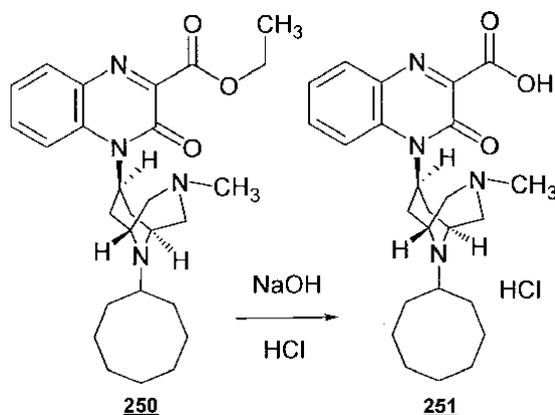
5.39 Ejemplo 39

[1280]



[1281] Una mezcla de reacción de 2-bromo-1,1-dietoxietano (**NA**, 25 g, Sigma-Aldrich), 2,2-dietoxi-*N*-metiletanamina (**NB**, 1,0 equivalente, Sigma-Aldrich), TEA (1,0 equivalente), y K_2CO_3 (1,0 equivalente) en CH_3CN (200 mL) se calentó a 60°C y se agitó durante 20 horas. Después de enfriar hasta aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con Et_2O , se concentró bajo presión reducida, y se destiló (a 56-60°C y 0,5 mmHg) para obtener 30g del compuesto de fórmula **NC**, 3,5-dietoxi-1-metilpiperidina, en forma de un aceite incoloro (rendimiento 87%). El compuesto de fórmula **NC** se trató con HCl 1N (150 mL) a una temperatura de 100°C durante 2 horas para obtener el compuesto de fórmula **ND**, 1-metilpiperidin-3,5-diol. Tras ello, se preparó el compuesto de fórmula **NE**, 9-bencil-3-metil-

3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **MD** en el Ejemplo 38 con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **ND** en lugar del compuesto de fórmula **MA**.



5 **[1282]** De una forma similar al Ejemplo 38, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **250**, 4-((*endo*)-9-ciclooctil-3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **NE** en lugar del compuesto de fórmula **MD**.

10 **[1283]** El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **251** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **250** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 36%).

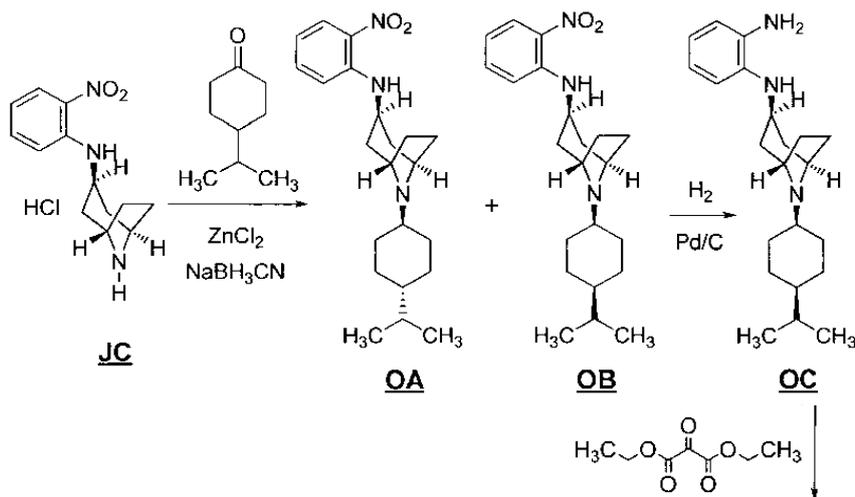
[1284] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **251**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclooctil-3-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

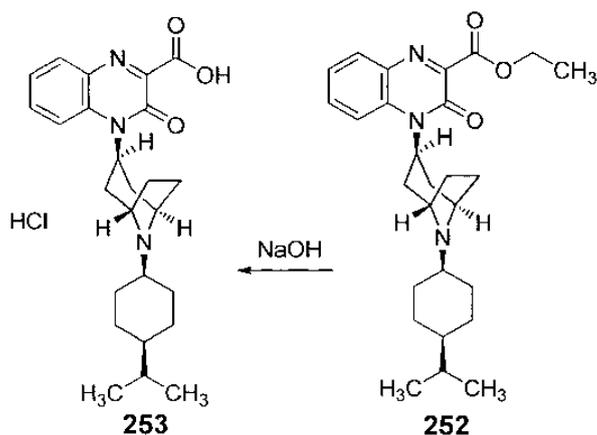
15 **[1285]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **251**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ 1:3): 8,08-8,11 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 5,64 (br, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,44-3,60 (m, 4H), 3,16 (s, 3H, Nme), 2,66-2,78 (m, 3H), 1,6-2,24 (m, 16H); LC/MS (99,1%, $t_{\text{r}}=4,586\text{min}$): $m/z=439,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 438,6).

5.40 Ejemplo 40

20

[1286]





[1287] A una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó una solución de amoníaco acuoso al 28% a una mezcla del compuesto de fórmula **JC** (1,0 g, 3,52 mmol) y CHCl₃ (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo tres veces con CHCl₃:H₂O (30 mL para cada extracción), se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo. Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del aceite resultante y MeOH (300 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó 4-isopropilciclohexanona (0,593 g, 4,23 mmol, Sigma-Aldrich), NaBH₃CN (1,107 g, 17,62 mmol, Sigma-Aldrich) y cloruro de zinc (4,804 g, 35,2 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 72 horas. Tras ello, la mezcla se concentró bajo presión reducida, se neutralizó con amoníaco acuoso al 28% para ajustar el pH a aproximadamente 14, y se extrajo dos veces con CHCl₃:H₂O (100 mL por cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo. El aceite se cromatografió con una columna amino-gel de sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde 5%:95% EtOAc:n-hexano a 15%:85% EtOAc:n-hexano a 50%:50% EtOAc:n-hexano para obtener 320 mg del compuesto de fórmula **OA** (rendimiento 24%) y 989 mg del compuesto de fórmula **OB** (rendimiento 75%), cada uno de ellos en forma de sólido amarillo.

[1288] La identidad del compuesto de fórmula **OA**, (*endo*)-8-((*trans*)-4-isopropilciclohexil)-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1289] Compuesto **OA**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 8,73 (1H, d, J=6,08Hz), 8,18 (1H, t, J=4,31Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,36, 7,35Hz), 6,71 (1H, d, J=9,12Hz), 6,61 (1H, dd, J=8,36, 7,35Hz), 3,86 (1H, q, J=6,59Hz), 3,56 (2H, s), 2,27 (3H, dd, J=8,36, 4,31Hz), 2,02-1,94 (6,3H, m), 1,70 (6H, m), 1,44-1,40 (1H, m), 1,07 (5H, m), 0,85 (6H, dd, J=11,66, 7,10Hz); LC/MS: *m/z*=372 [M+H]⁺ (Calculado: 371).

[1290] La identidad del compuesto de fórmula **OB**, (*endo*)-8-((*cis*)-4-isopropilciclohexil)-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1291] Compuesto **OB**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 8,74 (1H, d, J=6,08Hz), 8,18 (1H, d, J=8,62Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,11, 7,10Hz), 6,72 (1H, d, J=8,62Hz), 6,60 (1H, dd, J=8,36, 7,35Hz), 3,85 (1H, q, J=6,42Hz), 3,47 (2H, s), 2,52 (1H, s), 2,25 (2H, m), 1,95 (5H, m), 1,75-1,02 (17,6H, m), 0,87 (7H, dd, J=5,58, 4,56Hz); LC/MS: *m/z*=372 [M+H]⁺ (Calculado: 371).

[1292] De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **CC** en el Ejemplo 6, se preparó el compuesto de fórmula **OC** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **OB** en lugar del compuesto de fórmula **CB** (rendimiento 98%).

[1293] La identidad del compuesto de fórmula **OC**, *N*'-((*endo*)-8-((*cis*)-4-isopropilciclohexil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)benzeno-1,2-diamina, se confirmó utilizando LC/MS.

[1294] Compuesto **OC**: LC/MS: *m/z*=342 [M+H]⁺ (Calculado: 341).

[1295] De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** en el Ejemplo 12, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **OC** en lugar del compuesto de fórmula **AB** (rendimiento 19%).

[1296] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252**, 4-((*endo*)-8-((*cis*)-4-isopropilciclohexil)-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.

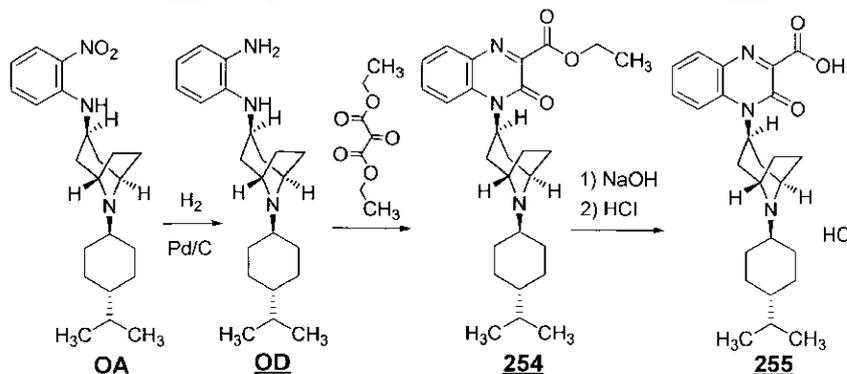
[1297] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **252**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,89 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,73 (1H, t, $J=7,86\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,44 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 5,20 (1H, br), 4,37 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,61 (2H, br), 2,34-1,16 (30H, m), 0,92 (7H, d, $J=6,59\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 451).

5 [1298] El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **253** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **252** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 64%).

10 [1299] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **253**, ácido 4-((*endo*)-8-((*cis*)-4-isopropilciclohexil)-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.

15 [1300] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **253**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,30 (0,8H, s), 9,73 (0,2H, s), 8,12 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,75 (1H, t, $J=7,86\text{Hz}$), 7,47 (1H, t, $J=7,35\text{Hz}$), 6,00 (0,8H, t, $J=9,63\text{Hz}$), 5,24 (0,2H, s), 4,22 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,65 (2H, m), 2,34-2,09 (6H, m), 1,90-1,60 (8H, m), 1,37-1,14 (3H, m), 0,90 (6H, d, $J=6,08\text{Hz}$); LC/MS (100%, $t_r=1,66\text{min}$): $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 423).

20 [1301] De una manera similar a la preparación anterior de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **252** y **253**, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **OA** en lugar de a partir del compuesto de la fórmula **OB**.



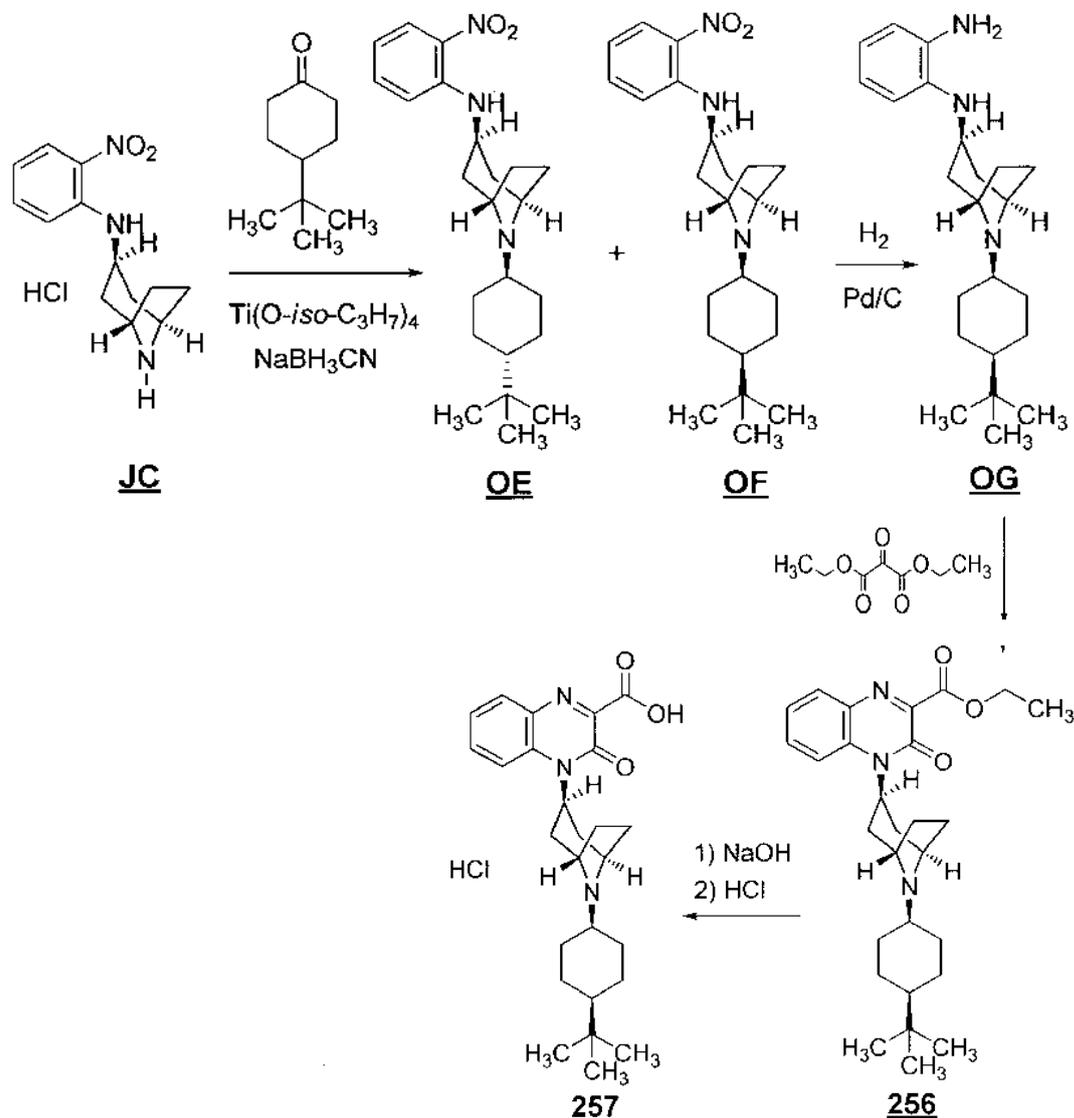
[1302] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **254**, 4-((*endo*)-8-((*trans*)-4-isopropilciclohexil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

25 [1303] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **254**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,88 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,77 (1H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J=6,59\text{Hz}$), 7,44 (1H, t, $J=7,35\text{Hz}$), 5,17 (1H, br), 4,36 (2H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 3,69 (2H, d, $J=16,22\text{Hz}$), 2,23 (2H, q, $J=9,97\text{Hz}$), 2,02-1,71 (14H, m), 1,41-1,30 (5H, m), 1,08-0,84 (15H, m); LC/MS: $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 451).

30 [1304] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **255**, ácido 4-((*endo*)-8-((*trans*)-4-isopropilciclohexil)-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.

35 [1305] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **255**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,22 (0,8H, s), 9,72 (0,2H, s), 8,09 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,76 (1H, t, $J=7,86\text{Hz}$), 7,47 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 5,97 (0,8H, t, $J=9,38\text{Hz}$), 5,23 (0,2H, s), 4,31 (1,5H, s), 4,13 (0,5H, s), 2,83 (1H, s), 2,63-2,55 (2H, m), 2,24 (8H, tt, $J=30,92, 8,28\text{Hz}$), 1,95-1,22 (7H, m), 1,04 (3H, s), 0,86 (6H, d, $J=6,59\text{Hz}$); LC/MS (98%, $t_r=1,77\text{min}$): $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 423).

40 [1306] De una manera similar a la preparación anterior de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **252** y **253**, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída con la excepción de que se utilizó 4-*tert*-butilciclohexanona (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-*iso*-propilciclohexanona y se utilizó *iso*-propóxido de titanio(IV) (Sigma-Aldrich) en lugar de cloruro de zinc.



5

[1307] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **256**, 4-((endo)-8-((cis)-4-tert-butilciclohexil)-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.

10

[1308] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **256**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,89 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,69 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,62\text{Hz}$), 7,44 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 5,22 (1H, s), 4,37 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 3,62 (2H, s), 2,36 (1H, s), 2,19 (4H, m), 1,93 (4H, m), 1,62 (4H, m), 1,36 (8H, m), 1,09 (1H, m), 0,94 (9H, d, $J=19,77\text{Hz}$); LC/MS: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 465).

15

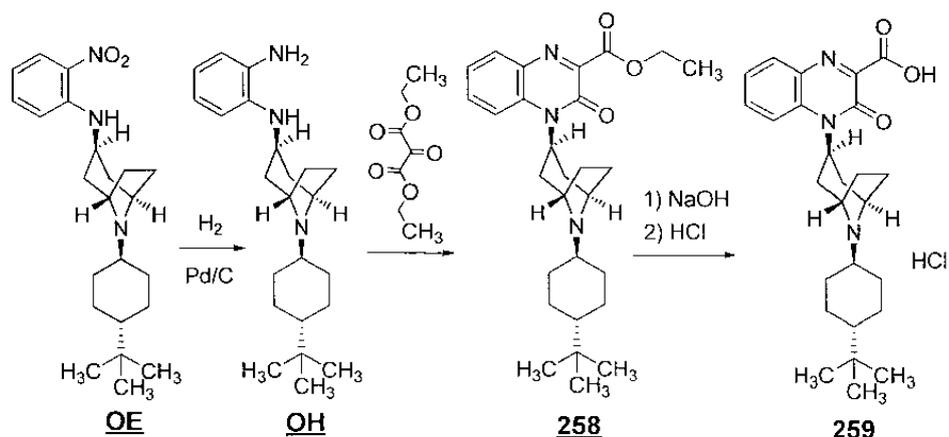
[1309] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **257**, ácido 4-((endo)-8-((cis)-4-tert-butilciclohexil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

20

[1310] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **257**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,06 (0,7H, br), 8,85 (0,3H, s), 8,13 (1H, d, $J=9,12\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,75 (1H, t, $J=7,35\text{Hz}$), 7,47 (1H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 6,17 (0,7H, br), 5,26 (0,3H, s), 4,22 (2H, s), 3,63 (0,3H, br), 3,04 (0,7H, br), 2,69 (2H, dd, $J=20,53, 11,41\text{Hz}$), 2,41-1,50 (15H, m), 1,17 (1H, m), 0,90-0,82 (9H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,87\text{min}$): $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 437).

25

[1311] De una manera similar a la preparación anterior de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **256** y **257**, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **OE** en lugar del compuesto de la fórmula **OF**.



[1312] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **258**, 4-((endo)-8-((trans)-4-tert-butilciclohexil)-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

[1313] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **258**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 7,88 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,66 (1H, s), 7,44 (1H, m), 4,37 (2H, q, $J=6,93\text{Hz}$), 3,69 (2H, m), 2,23 (2H, d, $J=12,17\text{Hz}$), 1,87 (15H, m), 1,32 (3H, m), 1,02 (6H, m), 0,84 (9H, s); LC/MS: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 465).

10

[1314] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **259**, ácido 4-((endo)-8-((trans)-4-tert-butilciclohexil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

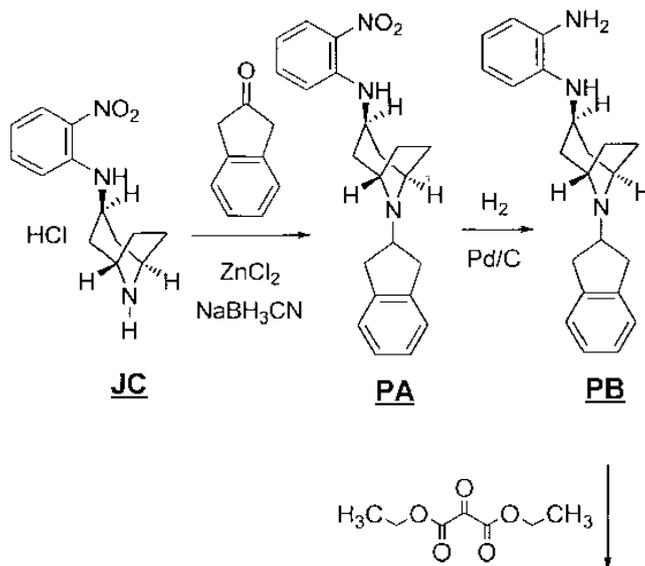
15

[1315] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **259**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6): 10,22 (0,8H, s), 9,69 (0,2H, s), 8,09 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J=8,11\text{Hz}$), 7,76 (1H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 7,47 (1H, t, $J=7,35\text{Hz}$), 5,96 (0,8H, dd, $J=13,18, 5,58\text{Hz}$), 5,24 (0,2H, s), 4,23 (2H, m), 2,85 (1H, br), 2,58 (2H, br), 2,25 (7H, m), 1,95-1,56 (4H, m), 1,27 (1H, m), 1,11-0,86 (12H, m); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,92\text{min}$): $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 437).

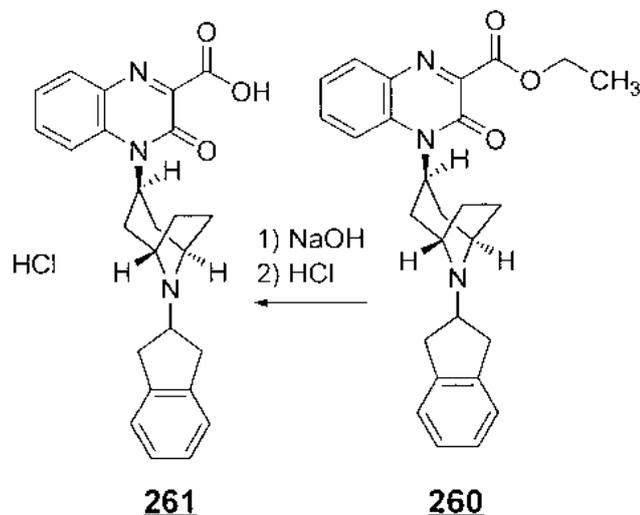
20

5.41 Ejemplo 41

[1316]



25



5 **[1317]** El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **260** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252** en el Ejemplo 40 con la excepción de que se utilizó 1*H*-inden-2(3*H*)-ona (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-*iso*-propilciclohexanona (rendimiento 23%).

10 **[1318]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **260**, 4-((*endo*)-8-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

15 **[1319]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **260**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 7,88 (1H, d, J=7,6Hz), 7,74 (2H, d, J=7,1Hz), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 7,15 (4H, dt, J=25,52, 4,31Hz), 5,23 (1H, br), 4,38 (2H, q, J=7,1Hz), 3,59 (2H, s), 3,25-3,07 (3H, m), 2,78 (2H, m), 2,33 (2H, dd, J=21,54, 8,87Hz), 2,05 (4H, dd, J=28,39, 16,73Hz), 1,76 (2H, d, J=7,1Hz), 1,32 (3H, t, J=6,84Hz); LC/MS: *m/z*=444 [M+H]⁺ (Calculado: 443).

20 **[1320]** El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **261** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **260** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento >98%).

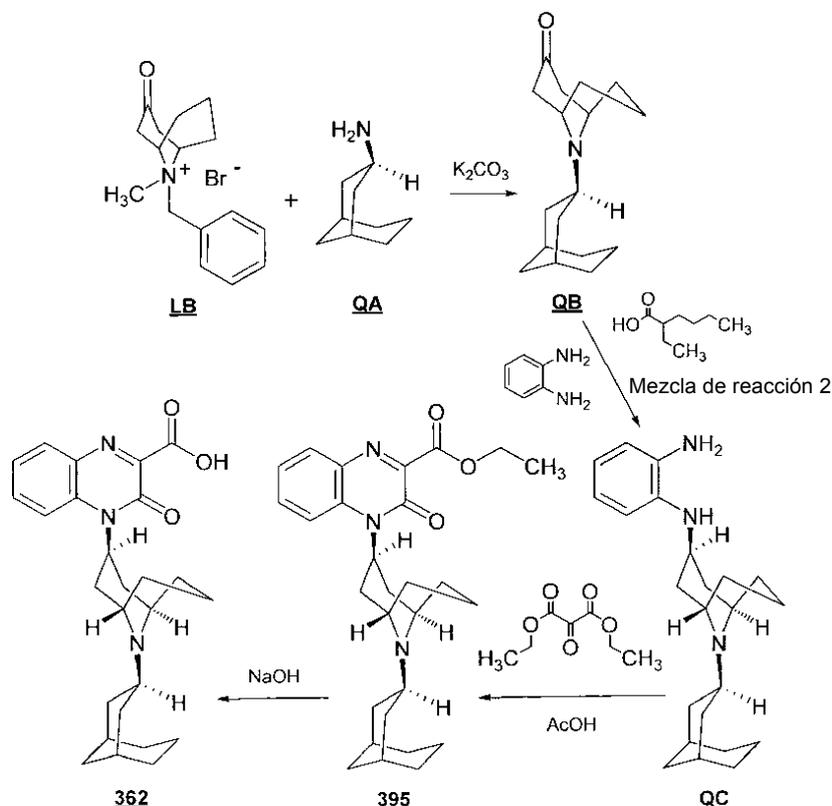
25 **[1321]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **261**, ácido 4-((*endo*)-8-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

30 **[1322]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **261**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d₆): 11,42 (0,7H, s), 10,78 (0,2H, s), 8,09 (1H, d, J=8,11Hz), 7,90 (1H, d, J=7,6Hz), 7,76 (1H, t, J=7,1Hz), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz), 7,25 (4H, d, J= 3,18Hz), 6,04-6,00 (0,8H, m), 5,32 (0,2H, s), 4,11 (3H, m), 3,58 (2H, m), 2,76-2,68 (2H, m), 2,55-2,20 (11H, m); LC/MS (100%, t_r=1,2min): *m/z*=416 [M+H]⁺ (Calculado: 415).

5.42 Ejemplo 42

30

[1323]



5 **[1324]** A una solución del compuesto de fórmula **QA** ((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-amina, , 10,44 mmol) en EtOH (3,1 mL) y agua (0,7 mL), K_2CO_3 (144 mg, 1,04 mmol), a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó una mezcla del compuesto de fórmula **LB** (4060 mg, 12,53 mmol) en 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. Tras ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 0°C para obtener un precipitado blanco. El precipitado fue filtrado, se lavó dos veces con agua (8 mL por cada lavado), y se secó para obtener 1580 mg del compuesto de fórmula **QB** en forma de sólido blanco (rendimiento 57,9%).

10 **[1325]** La identidad del compuesto de fórmula **QB**, 9-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

15 **[1326]** Compuesto **QB**: 1H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,40-1,70 (m, 12H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 4H), 2,20 (d, $J = 20$ Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,66 (m, 2H); LC/MS: $m/z = 262,1$ [$M+H$] $^+$ (Calculado: 261).

20 **[1327]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QB** (1020 mg, 3,90 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 1,2-fenilendiamina (1266 mg, 11,71 mmol) y ácido 2-etilhexanoico (0,938 mL, 5,85 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos para obtener mezcla de reacción 1.

25 **[1328]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de tetrahidrobórato de sodio (590 mg, 15,61 mmol) 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 obtener mezcla de reacción 2.

30 **[1329]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la mezcla de reacción 1, a 0°C, se adicionó mezcla de reacción 2 mediante gotas a lo largo de un periodo 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. Tras 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 $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y a continuación se extrajo dos veces con EtOAc/ K_2CO_3 1M acuoso (200 mL por cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido color marrón. El sólido se cromatógrafió con una columna de amino-gel de sílice (Yamazen Corp. W091-01)

eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 0%:100% a EtOAc:n-hexano 30%:70% para obtener 815 mg del compuesto de fórmula **QC** en forma de sólido incoloro (rendimiento 59%).

5 **[1330]** La identidad del compuesto de fórmula **QC**, *N*'-((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.

[1331] Compuesto **QC**: 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]⁺ (Calculado: 353).

10 **[1332]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QC** (815 mg, 2,305 mmol) en tolueno (16 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 2-oxomalonato de dietilo (0,407 mL, 2,54 mmol) 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. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite pegajoso. El aceite se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo dos veces con CHCl₃/agua (100 mL por cada extracción), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido color naranja. El sólido se cromatografió con una columna de amino-gel de sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde 0%:100% EtOAc:n-hexano a 20%:80% EtOAc:n-hexano para obtener 560 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **395** en forma de sólido incoloro (rendimiento 52%).

20 **[1333]** Alternativamente, el compuesto **395** se puede preparar de la manera siguiente:

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QC** (11,04 g, 31,2 mmol) en tolueno (202 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 2-cetomalonato de dietilo (6,02 mL, 37,5 mmol) y AcOH (2,143 mL, 37,5 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 130°C y se agitó durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida para obtener 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 obtener un sólido color naranja. El sólido color naranja resultante se sonicó con n-hexano/Et₂O (4/1), se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida a 65°C durante 8 horas para obtener el éster etílico del ácido 1-(exo-9-biciclo[3.3.1]-endo-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quin-xalin-3-carboxílico **395** en forma de sólido amarillo pálido. El filtrado restante fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CHCl₃/MeOH=100/0~95/5) para proporcionar **395** adicional en forma de sólido amarillo pálido. (Rendimiento Combinado; 9,83 g, 67%).

35 **[1334]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **395**, 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.

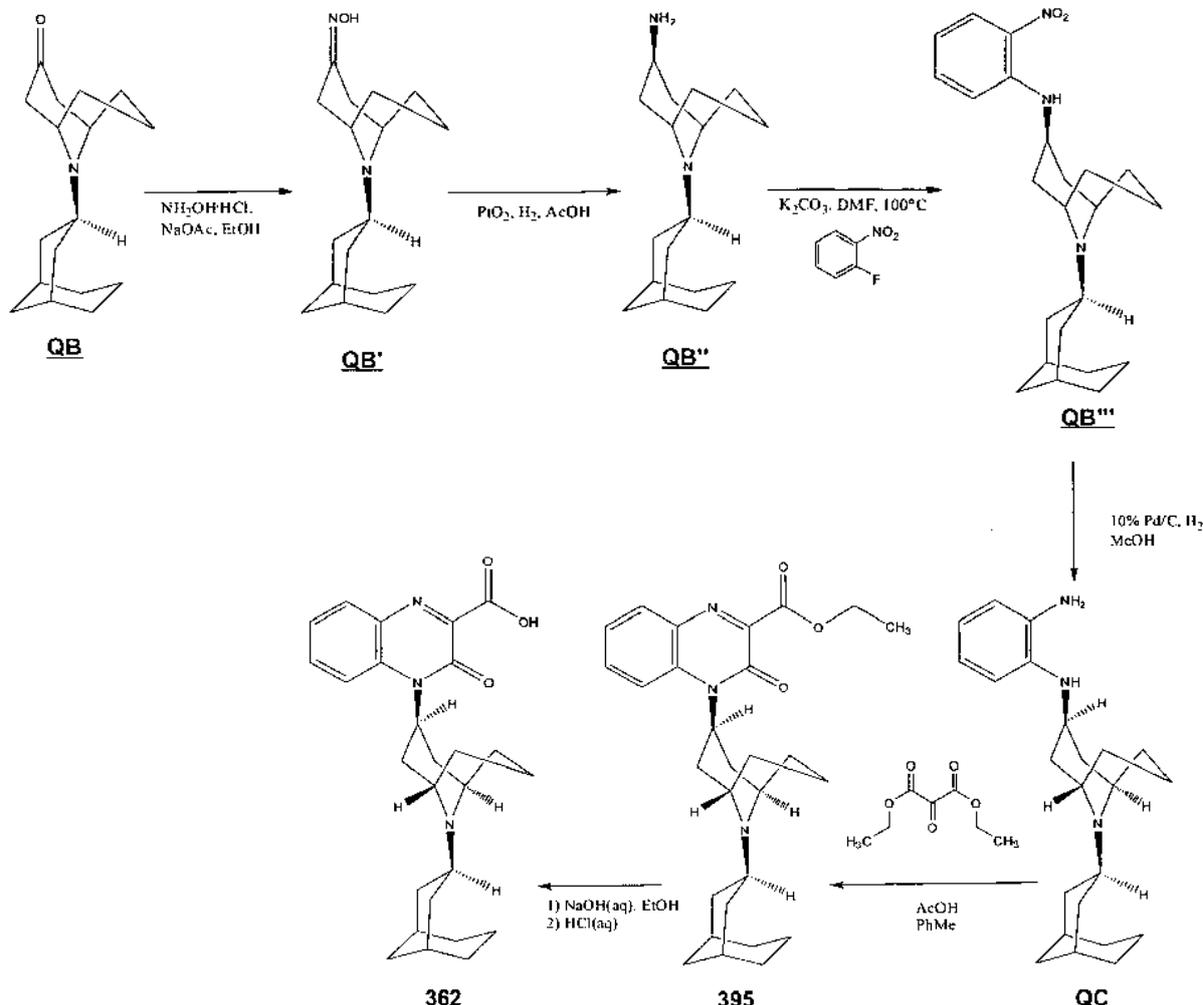
40 **[1335]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **395**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,04-1,11 (m, 2H), 1,35-1,86 (m, 17H), 1,92-2,02 (m, 6H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 3H), 4,51 (q, J=7,07Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,63 (t, J=6,57Hz, 2H), 7,92 (d, J=8,08Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=464,2 [M+H]⁺ (Calculado: 463).

45 **[1336]** A una suspensión del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **395** (561 mg, 1,21 mmol) en etanol (15 mL) 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. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua (10 mL) para formar una solución incolora, se neutralizó con HCl 2N acuoso (2,3 mL), y se sonicó para obtener un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 5 horas bajo presión reducida a 75°C para obtener 396 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362** en forma de sólido incoloro (rendimiento 75%).

55 **[1337]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362**, ácido 4-((endo)-9-((exo)-bicyclo[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.

60 **[1338]** Compuesto de Piperidina 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=1,55min): *m/z*=436,2 [M+H]⁺ (Calculado: 436).

[1339] Alternativamente el compuesto **QC** y el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362** se pueden sintetizar por medio de una ruta diferente, la cual se muestra a continuación:



5 [1340] El compuesto **QB'** se preparó de la manera siguiente:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión del compuesto de fórmula **QB** (10,77 g, 41,2 mmol) en etanol (215 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó clorhidrato de hidroxilamina (4,29 g, 61,8 mmol) y acetato de sodio (5,07 g, 61,8 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1,5 hora. Después de detener la reacción (*quenching*) con agua (50 mL), la mezcla se separó mediante $\text{CHCl}_3/\text{NaHCO}_3$ saturado (200 mL por cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima (**QB'**) en forma de sólido amarillo pálido que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional (Rendimiento; 11,39 g, 100%).

15 [1341] La identidad del compuesto de fórmula **QB'**, 9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima, se confirmó a través de LC/MS.

20 Compuesto **QB'**: LC/MS: $m/z=277,45$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 276,42)

El compuesto **QB''** se preparó de la manera siguiente:

25 A una solución de **QB'** (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). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 5 atm. Después de una filtración y un lavado con AcOEt (100 mL), el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo pegajoso. A este aceite, se adicionó agua, y la mezcla resultante se neutralizó con solución acuosa de amoníaco al 28% para obtener un precipitado tipo gel blanco. La mezcla se extrajo dos veces

usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (700 mL por cada extracción). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado, 9-exo-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-endo-aza-biciclo-[3.3.1]non-3-ilamina **QB'** solo en la forma *endo*, en forma de sólido incoloro, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin purificación. (Rendimiento; 9,07 g, 84%)

5

[1342] La identidad del compuesto de fórmula **QB''**, 9- exo- biciclo[3.3.1]non-3-il-9-endo-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilamina, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10

Compuesto **QB''**: ^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,92-0,99 (m, 4H), 1,23-1,65 (m, 16H), 1,98 (m, 7H), 3,12 (s, 1H), 3,28 (s, 2H); LC/MS: $m/z=263,15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 262,43).

El compuesto **QB'''** se preparó de la manera siguiente:

15

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de **QB''** (9,07 g, 34,6 mmol) en DMF (136 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adiciónó carbonato de potasio (7,16 g, 51,8 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (3,65 mL, 34,6 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se detuvo (*quenching*) con hielo-agua (100 mL) y NaHCO_3 saturado (10 mL) para obtener un precipitado amarillo el cual se recogió mediante filtración. El precipitado posteriormente se lavó dos veces con agua (50 mL cada vez), se secó bajo presión reducida a 70°C durante 8 horas para obtener el producto deseado (9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il-(2-nitro-fenil)-amina **QB'''** en forma de sólido amarillo (Rendimiento; 11,98 g, 90%).

20

[1343] La identidad del compuesto de fórmula **QB''''**, (9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il-(2-nitro-fenil)-amina, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

25

Compuesto **QB''''**: ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 0,85-2,02 (m, 26H), 2,45 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 4,03 (t, $J=3,79\text{Hz}$, 1H), 6,58 (t, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 6,93 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 7,40 (t, $J=7,33\text{Hz}$, 1H), 8,09 (dd, $J=48,50, 7,58\text{Hz}$, 2H); LC/MS: $m/z=384,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 383,53).

30

El compuesto **QC** se preparó de la manera siguiente:

35

Bajo una atmósfera de hidrógeno, a una suspensión de **QB''''** (11,98 g, 31,2 mmol) en MeOH (240 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adiciónó Pd-C 10% (1,330 g, 1,249 mmol), y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. Después de la adición de CHCl_3 (150 mL), la mezcla se filtró, se lavó con CHCl_3 y se concentró al vacío para obtener N-(9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)benzeno-1,2-diamina (**QC**) en forma de sólido verde pálido el cual resultó ser bastante puro según NMR y por ello se utilizó en la siguiente etapa sin purificación (Rendimiento; 11,04 g, 100%).

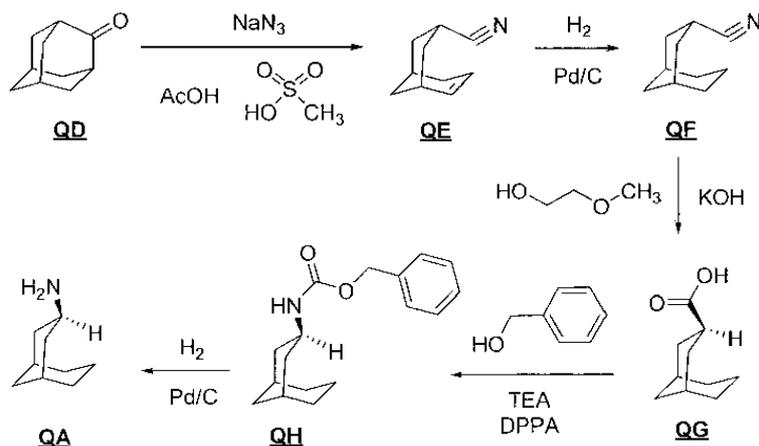
40

[1344] La identidad del compuesto de fórmula **QC**, N-(9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)benzeno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto **QC**: ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,83 (m, 17H), 2,01 (m, 5H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,06-3,45 (m, 6H), 3,76 (br, 1H), 6,61-6,82 (m, 4H); LC/MS: $m/z=354,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 353).

45

[1345] El compuesto de fórmula **QA** se preparó de la manera siguiente:



5 [1346] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QD** (adamantan-2-ona, 60 g, 399 mmol, Sigma-Aldrich) en AcOH (251 mL, 4394 mmol) y ácido metanosulfónico (182,00 mL, 2803 mmol, Sigma-Aldrich) a una temperatura de 20°C se adicionó azida de sodio (29,9 g, 459 mmol) en porciones durante 45 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a una temperatura desde 20°C a 25°C. A continuación, se vertió hielo-agua (1L) en la mezcla de reacción para obtener un precipitado blanco que se recogió mediante filtración, se lavó con agua (400 mL), y se secó durante 4 horas bajo presión reducida a 60°C para obtener 40,78 g del compuesto de fórmula **QE** en forma de sólido incoloro (rendimiento 69%).

10 [1347] La identidad del compuesto de fórmula **QE**, biciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonitrilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

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=17,91, 8,11Hz, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,96 (dd, J=9,63, 4,06Hz, 1H), 5,85-5,95 (m, 2H).

15 [1348] Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **QE** (5260 mg, 35,7 mmol), paladio en carbono 10% (570 mg, 0,536 mmol), y MeOH (150 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Después de filtrar el Pd/C, la mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. El aceite se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 3%:97% a EtOAc:n-hexano 20%:80% para obtener 3500 mg del compuesto de fórmula **QF** en forma de sólido incoloro (rendimiento 66%).

20 [1349] La identidad del compuesto de fórmula **QF**, biciclo[3.3.1]nonan-3-carbonitrilo, se confirmó utilizando ¹H NMR.

25 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).

30 [1350] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QF** (2530 mg, 16,95 mmol) en 2-metoxietanol (26,9 mL, 339 mmol) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó KOH (4280 mg, 76 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 120°C y se agitó durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó HCl 2N acuoso para ajustar el pH dentro del intervalo desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 4, y se formó un precipitado color marrón pálido. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 3 horas bajo presión reducida a 70°C para obtener un sólido color marrón pálido, cuya ¹H NMR demostró que era una mezcla 1:9 de isómeros *endo:exo*.

35 [1351] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de la mezcla de isómeros *endo:exo* anterior en 2-metoxietanol (73,5 mL, 932 mmol) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó KOH (4756 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 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó HCl 2N acuoso para ajustar el pH dentro del intervalo desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 4, y se formó un precipitado color marrón pálido. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 3 horas bajo presión reducida a 70°C para obtener 2187 mg del compuesto de fórmula **QG** en forma de sólido color marrón pálido, con un punto de fusión de 126-128°C y presente solo como isómero *exo* (rendimiento 77%).

45 [1352] La identidad del compuesto de fórmula **QG**, ácido (*exo*)-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR.

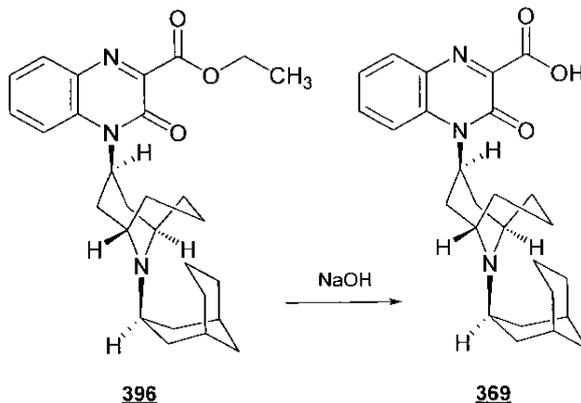
50 [1353] Compuesto **QG**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 1,52-1,85 (m, 10H), 1,96 (t, J=6,59Hz, 4H), 3,10-3,19 (m, 1H).

55 [1354] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QG** (2680 mg, 15,93 mmol) en tolueno (25 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó TEA (2,65 mL, 19,12 mmol) y DPPA (4,51 mL, 19,12 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 70°C y se agitó durante 1 hora. Tras ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo pálido, 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 horas. A continuación, 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 2%:98% EtOAc:n-hexano a 10%:90% EtOAc:n-hexano para obtener 4270 mg del compuesto de fórmula **QH** en forma de sólido incoloro (rendimiento 98%).

60 [1355] 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.

[1356] Compuesto **QH**: $^1\text{H NMR}$: 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: $m/z=274,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 273).

5 **[1357]** Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **QH** (4456 mg, 16,30 mmol), paladio en carbono 10% (694 mg, 0,652 mmol), y EtOH (50 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. Después de filtrar el Pd/C y un lavado con EtOH, la mezcla se concentró bajo presión reducida a un volumen de 20 mL. La solución de etanol contenía 2270 mg (16,30 mmol) del compuesto de fórmula **QA**.



10 **[1358]** De una manera similar a la descrita anteriormente, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **396** (rendimiento 8% para tres etapas) y **369** (rendimiento 91%) se prepararon a partir del compuesto de la fórmula **LB** utilizando (*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-amina (**QI**) en lugar del compuesto de fórmula **QA**.

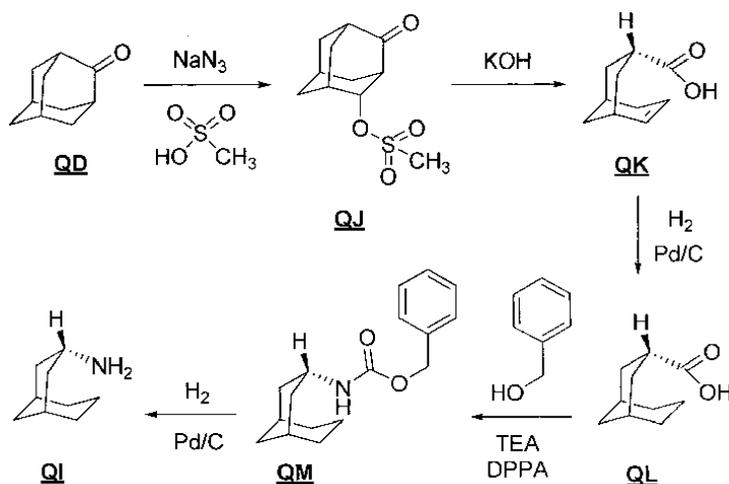
15 **[1359]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **396**, 4-((*endo*)-9-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

20 **[1360]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **396**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,98-1,12 (m, 5H), 1,26 (s, 1H), 1,43 (m, 7H), 1,57 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 5H), 2,10 (m, 5H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,72 (br, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 3,53 (d, $J=10,11\text{Hz}$, 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: $m/z=464,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 463).

25 **[1361]** La identidad del compuesto de Piperidina 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 $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

30 **[1362]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **369**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,84-0,89 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,66 (m, 5H), 1,85 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,00 (t, $J=12,63\text{Hz}$, 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%, $t_{\text{r}}=1,55\text{min}$): $m/z=436,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 436).

[1363] El compuesto de fórmula **QI** se preparó de la manera siguiente:

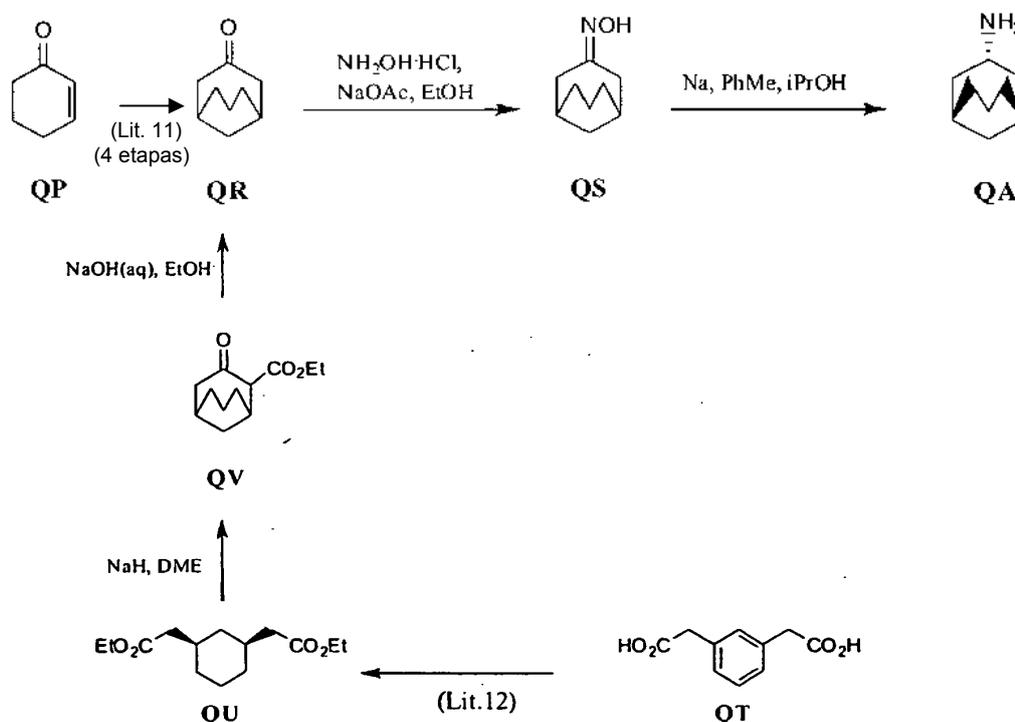


- 5 **[1364]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QD** (6,0 g, 39,9 mmol) en ácido metanosulfónico (33,7 mL, 519 mmol) a una temperatura de 20°C se adicionó azida de sodio (2,726 g, 41,9 mmol) en porciones a lo largo de 2,5 horas. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 días a 20°C. A continuación, se vertió hielo-agua (300 mL) en la mezcla de reacción para obtener un precipitado blanco que se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 6 horas bajo presión reducida a 40°C para obtener 5,63 g del compuesto de fórmula **QJ** en forma de sólido incoloro con un punto de fusión de 69-72°C (rendimiento 58%).
- 10 **[1365]** La identidad del compuesto de fórmula **QJ**, éster 4-oxo-adamantan-2-ílico de ácido metanosulfónico, se confirmó utilizando ^1H NMR.
- [1366]** 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).
- 15 **[1367]** 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. Tras ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se adicionó HCl acuoso al 10% para ajustar el pH dentro del intervalo desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 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 durante 8 horas bajo presión reducida a 50°C para obtener 3,61 g del compuesto de fórmula **QK** en forma de sólido incoloro con un punto de fusión de 189-192°C (rendimiento 94%).
- 20 **[1368]** La identidad del compuesto de fórmula **QK**, ácido (*endo*)-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR.
- [1369]** Compuesto **QK**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,64 (m, 4H), 2,07-2,42 (m, 6H), 2,58 (t, $J=6,32\text{Hz}$, 1H), 5,57-5,68 (m, 2H).
- 30 **[1370]** De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **QF** anterior, el compuesto de fórmula **QL** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **QK** (rendimiento 99%).
- [1371]** La identidad del compuesto de fórmula **QL**, ácido (*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR.
- 35 **[1372]** Compuesto **QL**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,17 (d, $J=13,18\text{Hz}$, 1H), 1,37-1,82 (m, 10H), 2,12 (m, 4H), 2,51-2,60 (m, 1H).
- [1373]** De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **QH** anterior, el compuesto de fórmula **QM** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **QL** (rendimiento 90%).
- 40 **[1374]** 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.
- 45 **[1375]** Compuesto **QM**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 1,31 (m, 2H), 1,44-1,76 (m, 9H), 2,04 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 4,31-4,40 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H); LC/MS: $m/z=274,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calculado: 273).

[1376] Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **QM** (4,11 g, 15,03 mmol), paladio en carbono 10% (0,64 g, 0,601 mmol), y EtOH (45 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 3 horas. Después de filtrar el Pd/C y de un lavado con EtOH, la mezcla se concentró bajo presión reducida a un volumen de 10 mL. La solución de etanol contenía 2,093 g (15,03 mmol) del compuesto de fórmula **QI**.

5

[1377] Alternativamente el compuesto de fórmula **QA** se puede preparar a través de las dos rutas de síntesis adicionales que se muestran a continuación:



10

[1378] El compuesto de fórmula **QR** se puede preparar de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía en "Improved synthetic method for bicyclo[3.3.1]nonan-3-one". Mosose, Takefumi; Muraoka, Osamu, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 26(1):288-295 (1978) (Lit. 11) a partir de ciclohexen-2-ona, **QP**. El compuesto de fórmula **QR** también se puede preparar a partir de éster dietílico de ácido cis-ciclohexan-1,3-diacético, como se describe en H. K. Hall, *J. Org. Chem.* 28:3213-3214 (1963) (Lit. 12).

15

[1379] El compuesto de fórmula **QU** se puede preparar como sigue (Lit. 12):

Se adicionó ácido sulfúrico concentrado (2 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C a una solución de ácido fenil-1,3-diacético (**QT**, 50 g, 0,26 mol, TCI US) en etanol (500 mL). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 24 horas. Después de enfriarse 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 solución de tolueno se lavó con agua (100 mL), y salmuera (100 mL) y se concentró a sequedad al vacío para obtener el intermedio éster dietílico del ácido fenil-1,3-diacético en forma de un aceite incoloro (63 g, 98%).

20

25

[1380] La identidad del intermedio éster dietílico del ácido fenil-1,3-diacético se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1381] El intermedio éster dietílico del ácido fenil-1,3-diacético: ^1HNR (CDCl_3 , 400MHz): 7,26-7,3 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 3H), 4,15 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 4H), 3,6 (s, 4H), 1,25 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 6H).

30

[1382] Una mezcla de éster dietílico del ácido fenil-1,3-diacético (63 g, 0,25 mol) y dióxido de platino (2 g, 0,09 mol) en ácido acético (250 mL) se desgasificó y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 30°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se sometió a una corriente de argón, y se diluyó con agua (40 mL). Posteriormente, se eliminó el catalizador mediante filtración y la solución se concentró hasta aproximadamente 200 mL. La mezcla resultante se diluyó a continuación con tolueno (400 mL). La mezcla se lavó con agua dos veces (100 mL cada vez), NaHCO_3 (100 mL cada vez) y salmuera (100 mL). El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el éster dietílico de ácido cis-ciclohexan-1,3-diacético crudo **QU** en forma de un aceite incoloro (Lit. 12).

35

[1383] La identidad del compuesto de fórmula **QU** se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1384] Compuesto **QU**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 4,15 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 4H), 2,17 (d, $J=7,0\text{Hz}$, 4H), 1,4-1,9 (m, 7H), 1,25 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 6H), 0,83-0,92 (m, 2H), 0,71 (dd, $J=11,8$, 11,9Hz).

5 **[1385]** El compuesto de fórmula **QV** se puede preparar de la manera siguiente:

Se disolvió éster dietílico de ácido cis-ciclohexano-1,3-diacético **QU** en DME seco (300 mL). A esta solución, se adicionó hidruro de sodio (15 g) y la suspensión se agitó a 94°C durante 16 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo-agua (500 mL) y se extrajo cuatro veces con EtOAc (200 mL cada vez). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se concentró para proporcionar éster etílico de ácido 3-oxobiciclo[3.3.1]nonan-2-carboxílico **QV** el cual se usó sin purificación en la siguiente etapa.

[1386] Preparación alternativa de biciclo[3.3.1]nonan-3-ona (**QR**):

15 El compuesto **QV** de la reacción previa se disolvió en etanol (150 mL). A esta solución, se adicionó hidróxido de sodio (30 g, 750 mmol) en agua (150 mL) y la mezcla se calentó a 70°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con salmuera (150 mL) y se extrajo tres veces con éter (150 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad al vacío para obtener biciclo[3.3.1]nonan-3-ona **QR** en forma de sólido blanco (Rendimiento: 18 g, 51% con respecto a ácido 1,3-fenil-diacético).

20 **[1387]** La identidad del compuesto de fórmula **QR** se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1388] Compuesto **QR**: ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2,52-1,31 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 5H), 1,54-1,32 (m, 2H).

25 Preparación de biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima (**QS**)

[1389] Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de **QR** (975 mg, 7,05 mmol) en etanol (40 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C , se adicionó acetato de sodio (1,157 mg, 14,11 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (980 mg, 14,11 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado, y a continuación se extrajo tres veces con EtOAc (30 mL cada vez). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío para obtener **QS** (800 mg, 76%) en forma de sólido amarillo. La oxima fue utilizada para la siguiente reacción sin purificación.

35 **[1390]** La identidad del compuesto de fórmula **QS** se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1391] Compuesto **QS**: ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,40 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 8H), 1,99-2,17 (m, 3H), 2,40 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 3,20 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H).

40 **[1392]** Preparación alternativa de biciclo[3.3.1]non-3-ilamina (**QA**) (Ref.: *J. Med. Chem.* 49:1781-1791 (2006)):

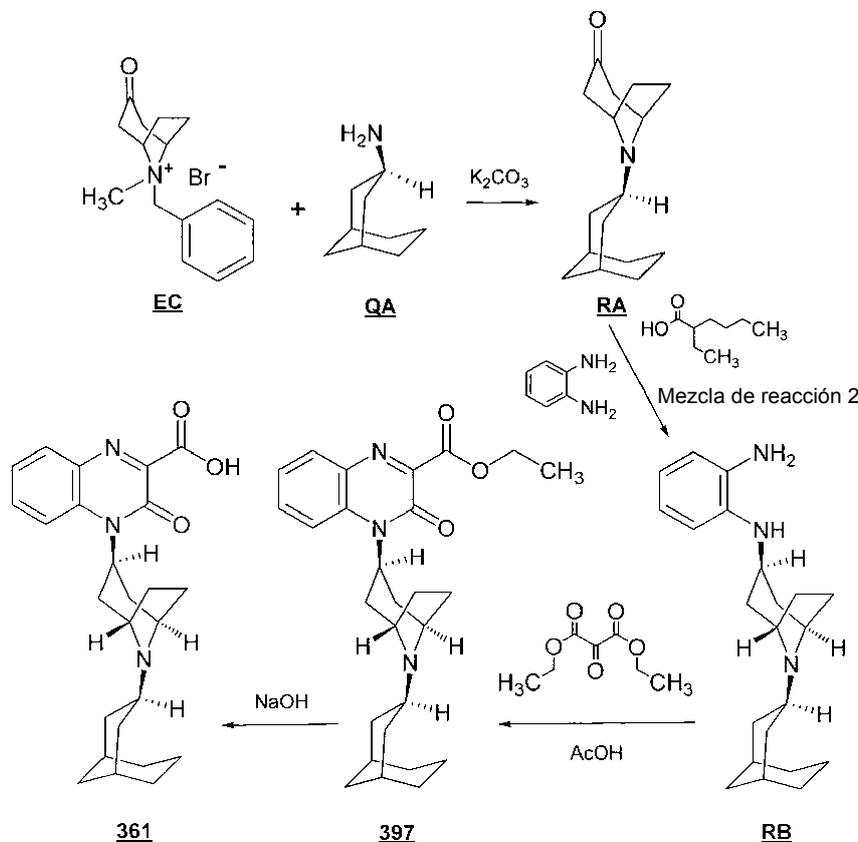
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión en reflujo de sodio (2,401 g, 104 mmol) en tolueno (20 mL) a una temperatura de aproximadamente 115°C se adicionó por goteo a lo largo de 30 minutos biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima (**QS**, 1,60 g, 10,44 mmol) en 2-propanol (8 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de completar la adición de la solución de oxima, se adicionó 2-propanol (3 mL) por goteo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se consumió la totalidad del Na seguido por un enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 25°C . La mezcla de reacción se detuvo (*quenching*) a continuación mediante la adición de H_2O (20 mL). La capa orgánica se separó, y se lavó dos veces con HCl 1N (30 mL cada vez). La solución ácida se alcalinizó mediante la adición de NaOH 2N (50 mL), y se extrajo tres veces con Et_2O (50 mL cada vez). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener biciclo[3.3.1]non-3-ilamina **QA**. Este compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación en solución de 2-propanol.

55 **[1393]** La identidad del compuesto de fórmula **QA** se confirmó utilizando ^1H NMR.

[1394] Compuesto **QA**: ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,20-1,70 (m, 10H), 1,90 (m, 4H), 3,38 (m, 1H).

5.43 Ejemplo 43

60 **[1395]**



5 **[1396]** A una mezcla del compuesto de fórmula **QA** (2270 mg, 16,30 mmol), K_2CO_3 (225,3 mg, 1,63 mmol), EtOH (20 mL), y agua (5 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó por goteo una mezcla del compuesto de fórmula **EC** (5058 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. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, a continuación se extrajo dos veces con EtOAc/agua (100 mL por cada extracción). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde 20%:80% EtOAc:n-hexano a 80%:20% EtOAc:n-hexano para obtener 2030 mg del compuesto de fórmula **RA** en forma de sólido incoloro (rendimiento 50%).

15 **[1397]** La identidad del compuesto de fórmula **RA**, 8-((exo)-bicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, se confirmó utilizando 1H NMR y LC/MS.

20 **[1398]** Compuesto **RA**: 1H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,79 (m, 12H), 2,26 (m, 8H), 2,87 (d, $J=13,64$ Hz, 2H), 3,52 (td, $J=11,12, 5,56$ Hz, 1H), 3,99 (s, 2H); LC/MS: $m/z=248,5$ $[M+H]^+$ (Calculado: 247).

25 **[1399]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **RA** (2029 mg, 8,20 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 1,2-fenilendiamina (2661 mg, 24,61 mmol) y ácido 2-etilhexanoico (1,971 mL, 12,30 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos para obtener mezcla de reacción 1.

30 **[1400]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de tetrahidrobórato de sodio (1241 mg, 32,8 mmol) en CH_2Cl_2 (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 obtener mezcla de reacción 2.

[1401] 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. A continuación, 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 $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y a continuación se extrajo dos veces con K_2CO_3 1M acuoso/EtOAc (150 mL por cada extracción). Las fracciones orgánicas

se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo. El aceite se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde 97%:3% CHCl_3 :(10% NH_3 en MeOH) a 80%:20% CHCl_3 :(10% NH_3 en MeOH) para obtener 874 mg del compuesto de fórmula **RB** en forma de sólido amorfo amarillo pálido (rendimiento 31%).

5

[1402] La identidad del compuesto de fórmula **RB**, N^1 -((endo)-8-((exo)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)benzeno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10

[1403] Compuesto **RB**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,91 (m, 3H), 1,26-2,10 (m, 20H), 2,35 (m, 2H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 6,57 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 6,75 (m, 3H); LC/MS: $m/z=340,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 339).

15

[1404] 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 aproximadamente 25°C , se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo dos veces con EtOAc (100 mL por cada extracción), se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite color naranja. El aceite se cromatografió con una columna de amino-gel de sílice (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde 5%:95% EtOAc:n-hexano a 30%:70% EtOAc:n-hexano para obtener un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró con 1:4 Et_2O :n-hexano y se secó bajo presión reducida a 70°C para obtener 343 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **397** en forma de sólido incoloro (rendimiento 30%).

20

25

[1405] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **397**, 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.

30

[1406] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **397**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,83-0,88 (m, 1H), 1,26 (dd, $J=33,09, 17,94\text{Hz}$, 3H), 1,51 (m, 11H), 1,91 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,79 (dt, $J=11,62, 3,66\text{Hz}$, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,50 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,34 (t, $J=7,07\text{Hz}$, 1H), 7,61 (q, $J=7,92\text{Hz}$, 2H), 7,91 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H); LC/MS: $m/z=450,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 449).

35

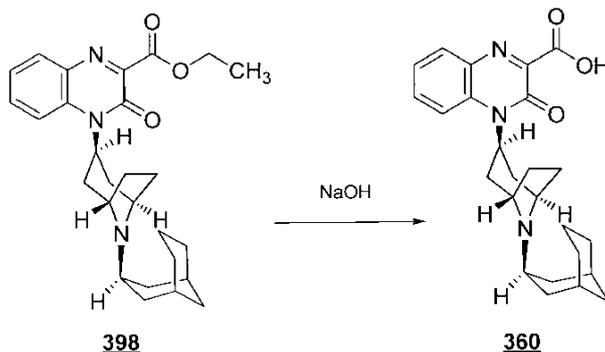
[1407] A una solución del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **397** (343 mg, 0,763 mmol) en etanol (10 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó NaOH acuoso 2N (1,144 mL, 2,289 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua (2 mL) para formar una solución amarilla pálida, se neutralizó con HCl 2N acuoso (1,144 mL), y se sonicó para obtener un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 8 horas bajo presión reducida a 75°C para obtener 312 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **361** en forma de sólido incoloro (rendimiento 97%).

40

[1408] La identidad del compuesto de Piperidina 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.

45

[1409] Compuesto de Piperidina 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%, $t_r=1,38\text{min}$): $m/z=422,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 421,5).



[1410] De una manera similar a la descrita anteriormente, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **398** (rendimiento 4% para tres etapas) y **360** (rendimiento 87%) se prepararon a partir del compuesto de la fórmula **EC** utilizando el compuesto de fórmula **QI** en lugar del compuesto de fórmula **QA**.

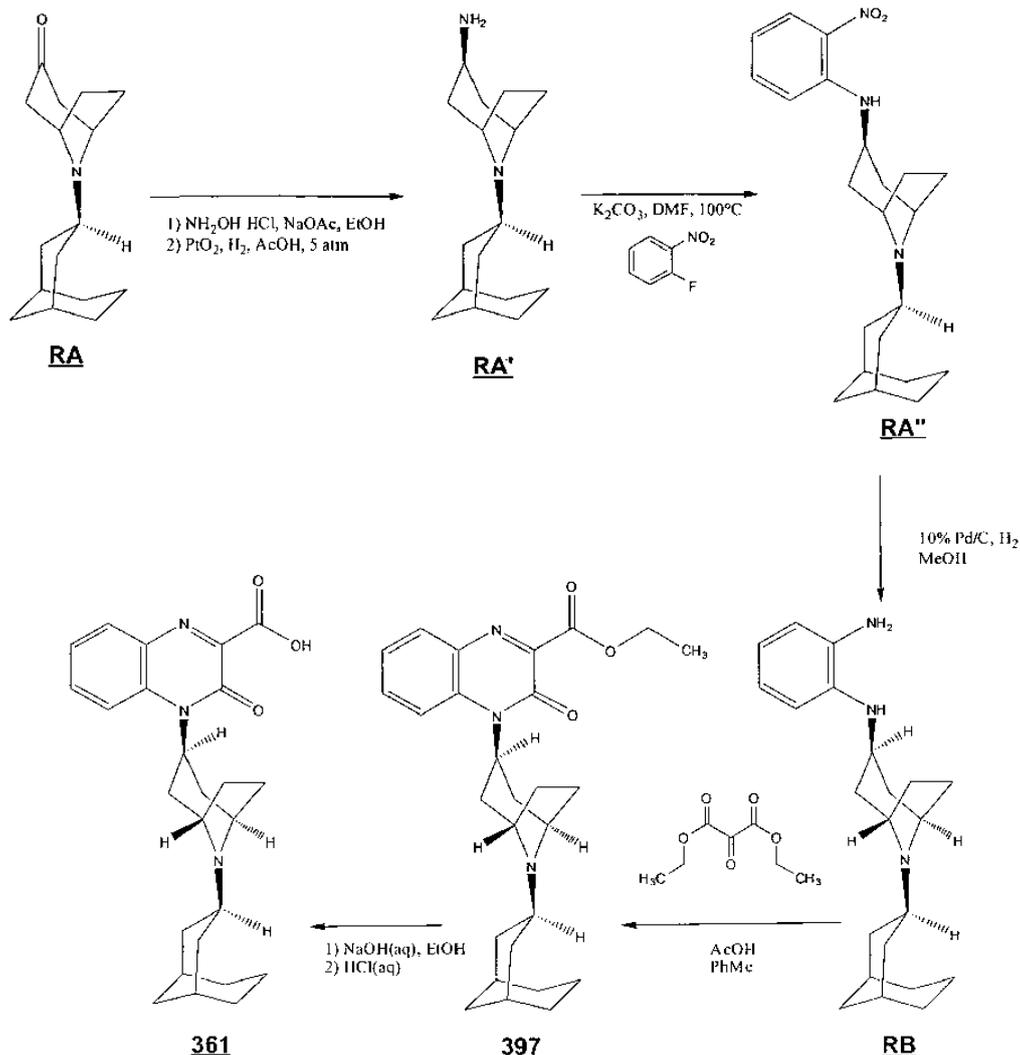
5 [1411] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **398**, 4-((endo)-8-((endo)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

10 [1412] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **398**: ^1H 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, $J=2,53$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J=7,07$ Hz, 2H), 5,18 (br, 1H), 7,35 (t, $J=7,33$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J=9,60$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=8,08$ Hz, 1H); LC/MS: $m/z=450,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 449).

15 [1413] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **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 ^1H NMR y LC/MS.

20 [1414] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **360**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 0,84-0,88 (m, 4H), 1,38-1,46 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 3H), 2,27 (m, 6H), 2,46 (dt, $J=12,80$, 4,93Hz, 3H), 2,95 (br, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J=9,60$, 5,05Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J=4,04$ Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=1,48$ min): $m/z=422,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 421,5).

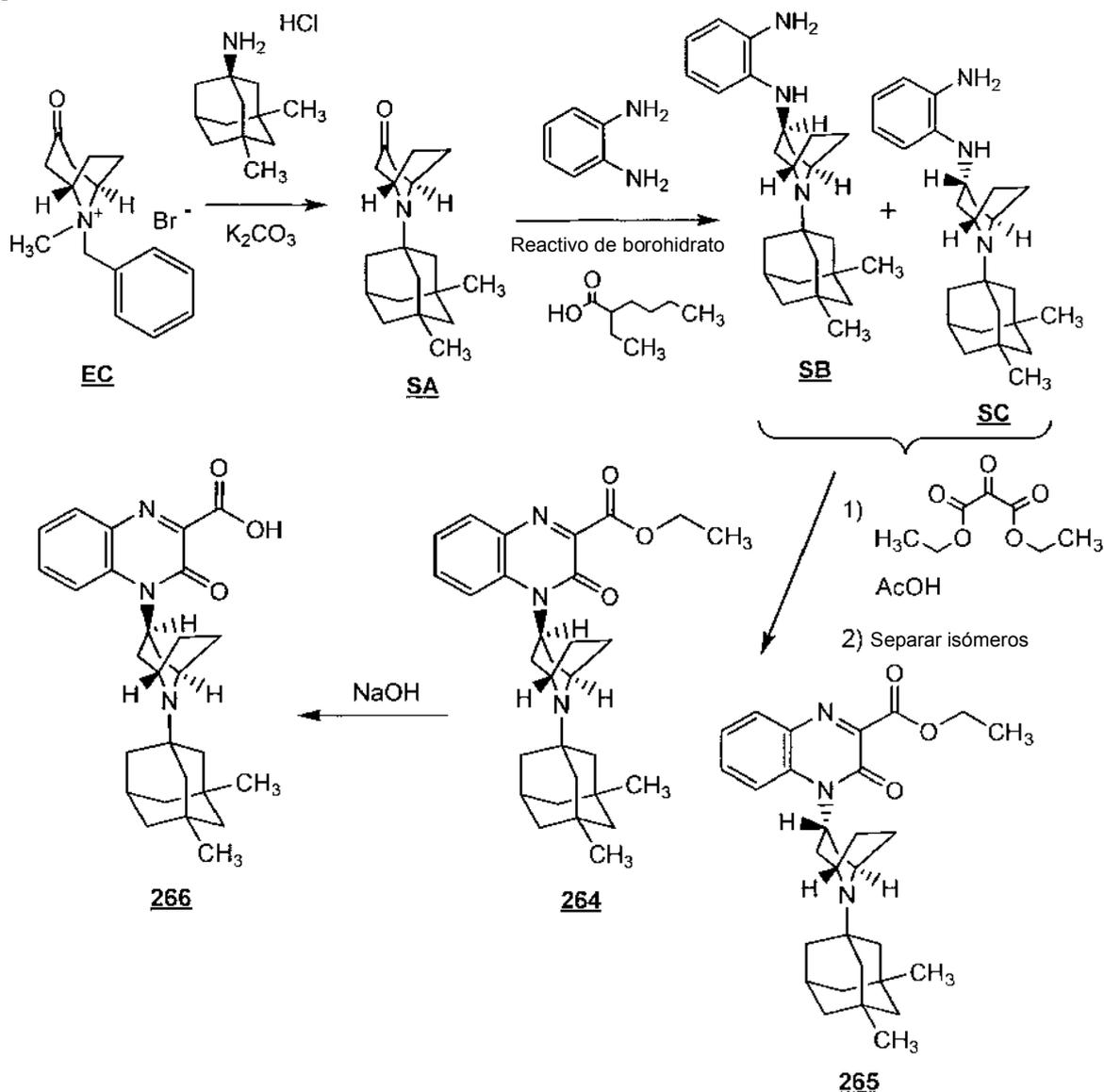
[1415] Alternativamente el compuesto **RB** y el compuesto **361** se pueden sintetizar mediante una ruta alternativa, la cual se muestra a continuación:



5 **[1416]** En un procedimiento alternativo, el intermedio (**RA**) se puede convertir en la oxima utilizando clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en etanol, y la oxima se puede reducir a 8-exo-biciclo[3.3.1]non-3-il-8-endo-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina (**RA'**) mediante hidrogenación utilizando óxido de platino en ácido acético bajo 5 atmósferas de hidrógeno. El intermedio (**RA'**) se puede hacer reaccionar con 2-fluoro nitrobenzono y carbonato de potasio en DMF para obtener 8-exo-biciclo[3.3.1]non-3-il-8-endo-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-(2-nitro-fenil)-amina (**RA''**). Finalmente la reducción del grupo nitro utilizando paladio en carbón vegetal al 10% puede proporcionar N-(exo-8-biciclo[3.3.1]non-3-il-8-endo-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)benzono-1,2-diamina (**RB**).

10 **5.44 Ejemplo 44**

[1417]



15 **[1418]** De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **DC** en el Ejemplo 13, se preparó el compuesto de fórmula **SA** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **EC** en lugar del compuesto de fórmula **DB** y, se utilizó clorhidrato de memantina (es decir, el clorhidrato de 1-amina-3,5-dimetil-adamantano, Sigma-Aldrich) en lugar de 1-adamantilamina (rendimiento 5%).

20 **[1419]** La identidad del compuesto de fórmula **SA**, 8-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se confirmó utilizando 1H NMR.

[1420] Compuesto **SA**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 3,95 (2H, m), 2,52 (2H, dd, $J=16,7, 6,7\text{Hz}$), 2,28 (2H, dd, $J=16,7, 3,3\text{Hz}$), 2,12 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,67-1,51 (9H, m), 1,37-1,23 (8H, m), 1,10 (2H, m), 0,86 (6H, s).

[1421] De una manera similar a la preparación de los compuestos de fórmula **DD** y **DE** en el Ejemplo 13, se prepararon los compuestos de fórmula **SB** y **SC** con la excepción de que se utilizó el compuesto de fórmula **SA** en lugar del compuesto de fórmula **DC** (rendimiento 85% de 1:1 **SB:SC**).

[1422] La identidad del compuesto de la mezcla isomérica *endo:exo* de fórmula **SB:SC**, *N*-[8-3,5-dimetil-adamantan-1-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$.

[1423] Compuestos **SB:SC**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 6,84-6,55 (4H, m), 3,90 (1H, m, isómero 1 (**SB**)), 3,80 (1H, m, isómero 2 (**SC**)), 3,69 (1H, m), 3,0 (3H, bs), 2,41 (1H, m), 2,20-2,04 (3H, m), 1,95-1,76 (5H, m), 1,62 (2H, m), 1,50-1,05 (12H, m), 1,36 (3H, s, isómero 1 (**SB**)), 1,33 (3H, s, isómero 2 (**SC**)).

[1424] A la mezcla anterior de **SB:SC** (1,18 g, 3,1 mmol) y tolueno (20 mL) se adicionó ácido acético (0,2 mL, 3,41 mmol) seguido por 2-oxomalonato de dietilo (0,72 mL, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 1M (100 mL), se secó (MgSO_4), y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para obtener una goma amarilla. La cromatografía *flash* de la goma con una columna de gel de sílice que se eluye con hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco 400:100:10:1 proporcionó 420 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **264** (rendimiento 28%).

[1425] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **264**, *endo-N*-[8-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-benceno-1,2-diamina, fue confirmada mediante $^1\text{H NMR}$ y TLC.

[1426] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **264**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7,92 (1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7,62 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,53 (1H, $J=8\text{Hz}$), 7,34 (1H, dt, $J=8, 1\text{Hz}$), 4,50 (2H, q, $J=8,9\text{Hz}$), 3,86 (1H, m), 2,23 (4H, m), 2,12 (1H, m), 1,83 (4H, m), 1,46 (2H, m), 1,43 (3H, t, $J=8,9\text{Hz}$), 1,26 (9H, m), 1,10 (2H, m), 0,86 (6H, s); TLC (SiO_2) hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco: 400:100:10:1 $R_f=0,26$ con detección UV, reactivo de Dragendorff.

[1427] La posterior elución con hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco 300:100:10:1 proporcionó 300 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **265** (rendimiento 20%).

[1428] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **265**, *exo-N*-[8-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-benceno-1,2-diamina, fue confirmada mediante $^1\text{H NMR}$ y TLC.

[1429] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **265**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8,34 (1H, bs), 7,91 (1H, dd, $J=9,2, 1,2\text{Hz}$), 7,60 (1H, dt, $J=9,2, 1,2\text{Hz}$), 7,33 (1H, dt, $J=9,2, 1,2\text{Hz}$), 4,50 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 3,91 (2H, m), 2,63 (2H, t, $J=16\text{Hz}$), 2,15 (1H, m), 1,88-1,72 (9H, m), 1,56 (4H, m), 1,52 (2H, m), 1,43 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1,37-1,24 (8H, m), 1,13 (2H, m); TLC (SiO_2) 300:100:10:1 hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco: $R_f=0,19$ con detección UV, reactivo de Dragendorff.

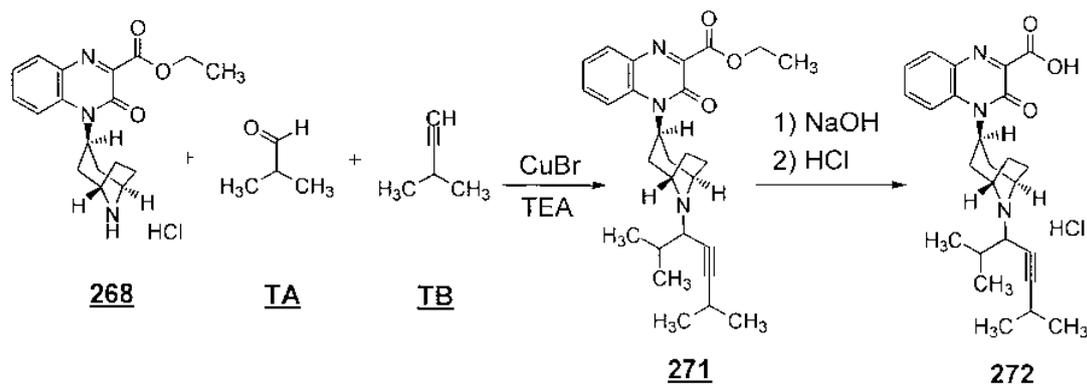
[1430] El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **266** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **264** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 83%).

[1431] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **266**, ácido *endo*-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$.

[1432] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **266**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6): 7,92 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,68 (1H, bs), 7,47 (1H, m), 4,85 (1H, bs), 3,56 (2H, m), 2,49-2,12 (6H, m), 2,12-1,52 (15H, m), 1,35 (2H, m).

5.45 Ejemplo 45

[1433]

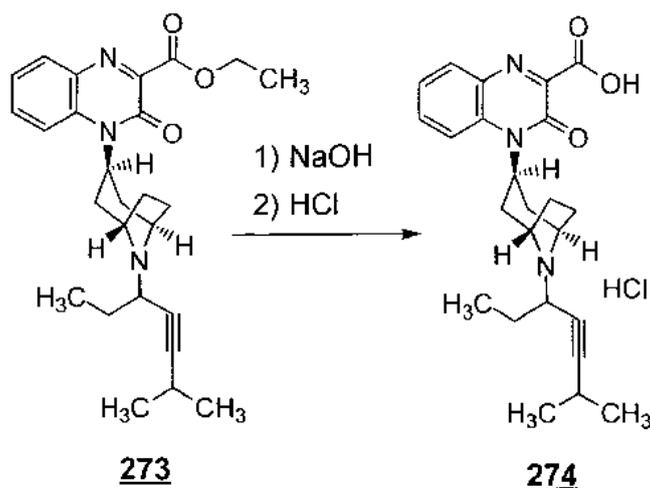


[1434] En un vial de 10 mL seco y sometido a corriente de argón, se suspendió CuBr (0,05eq, Sigma-Aldrich) en tolueno seco (2,5 mL) y el mismo se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 minutos. Tras ello, se adicionaron tamices moleculares MS 4Å (200 mg), seguido por 3-metilbut-1-ino (**TB**, 2,0 equivalente, Sigma-Aldrich), isobutiraldehído (**TA**, 1,5 equivalente, Sigma-Aldrich), el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268** (200 mg, 1,0 equivalente), y TEA (1,2 equivalente). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. Después de filtrar los tamices moleculares, la mezcla se lavó con éter dietílico y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice eluida con 2:1 Et₂O:hexanos para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **271**, 4-((*endo*)-8-(2,6-dimetilhept-4-in-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo.

[1435] A una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **271** y EtOH (2 mL) a 0°C, se adicionó NaOH acuoso 2N (0,3 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a medida que su temperatura ascendía desde 0°C hasta aproximadamente 25°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (20 mL) y se neutralizó con HCl acuoso 1N. La fracción orgánica se separó, se concentró bajo presión reducida, y se secó para obtener 50 mg del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **272** en forma de sólido blanco (rendimiento 20% para dos etapas).

[1436] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **272**, ácido 4-((*endo*)-8-(2,6-dimetilhept-4-in-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.

[1437] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **272**: ¹H NMR: δ_H (400MHz, CDCl₃): 11,4 (br, 1H, HCl), 8,38 (d, 1H, J=8,9Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,83 (dd, 1H, J=7,2Hz, 8,8Hz), 7,48 (dd, 1H, J=8,1Hz, 8,3Hz), 6,72-6,78 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 3,52-3,53 (m, 1H), 3,0-3,08 (m, 2H), 2,18-2,6 (m, 8H), 1,25 (d, 3H, J=6,8Hz), 1,13-1,16 (m, 6H), 1,06 (d, 3H, J=6,6Hz); LC/MS (100%, t_r=5,897): m/z=423,6 [M+H]⁺.



[1438] Se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **273**, 4-((*endo*)-8-(6-metilhept-4-in-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxilato de etilo, a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268** utilizando propionaldehído (Sigma-Aldrich) en lugar de isobutiraldehído. A continuación, de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **272**, el clorhidrato del

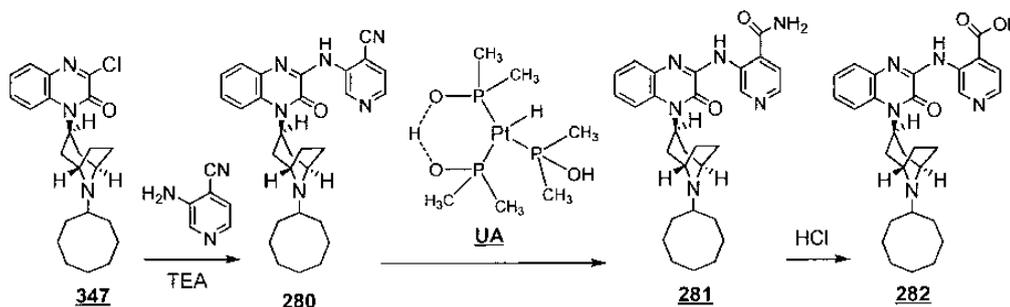
compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **274** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **273** (rendimiento 30% para dos etapas).

[1439] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **274**, ácido 4-((endo)-8-(6-metilhept-4-in-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.

[1440] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **274**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 12,02 (br, 1H, HCl), 8,44 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$), 8,24 (dd, 1H, $J=1,5\text{Hz}$, $8,2\text{Hz}$), 7,93-7,97 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 2H), 2,36-2,72 (m, 8H), 1,21-1,26 (m, 6H), 1,16 (t, 3H, $J=7,5\text{Hz}$); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=5,506$): $m/z=408,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5.46 Ejemplo 46

[1441]



[1442] De una forma similar al Ejemplo 15, el Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **280** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347** utilizando 3-aminoisonicotinonitrilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 94%).

[1443] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **280**, 3-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)isonicotinonitrilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1444] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **280**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 10,38 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,44 (1H, t, $J=2,50\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J=8,00\text{Hz}$), 7,53 (1H, d, $J=8,60\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=5,00\text{Hz}$), 7,40 (1H, t, $J=8,00\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J=8,00\text{Hz}$), 5,20 (1H, m), 3,69 (2H, s), 2,31 (5H, m), 2,05 (2H, m), 1,85-1,50 (16H, m); LC/MS: $m/z=483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 482,6).

[1445] A una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **280** (327 mg, 0,678 mmol), EtOH (4 mL), y agua (2,0 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó el complejo de catalizador de platino **UA** (14,5 mg, 0,034 mmol), preparado de acuerdo con T. Ghaffar y A.W. Parkins, *Tetrahedron Let.*, 36(47):8657-8660 (1995). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C y se agitó durante 8 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde 97%:3% CHCl_3 :MeOH a 90%:10% CHCl_3 :MeOH para obtener 298 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281** en forma de sólido blanco (rendimiento 88%).

[1446] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281**, 3-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)isonicotinamida, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

[1447] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281**: ^1H NMR: δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$): 11,76 (1H, s), 10,36 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,38 (1H, t, $J=2,40\text{Hz}$), 7,97 (1H, s), 7,68 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,3 (1H, t, $J=7,20\text{Hz}$), 5,20 (1H, br), 3,65 (2H, s), 2,50-1,90 (7H, m), 1,90-1,30 (16H, m); LC/MS: $m/z=501$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 500,6).

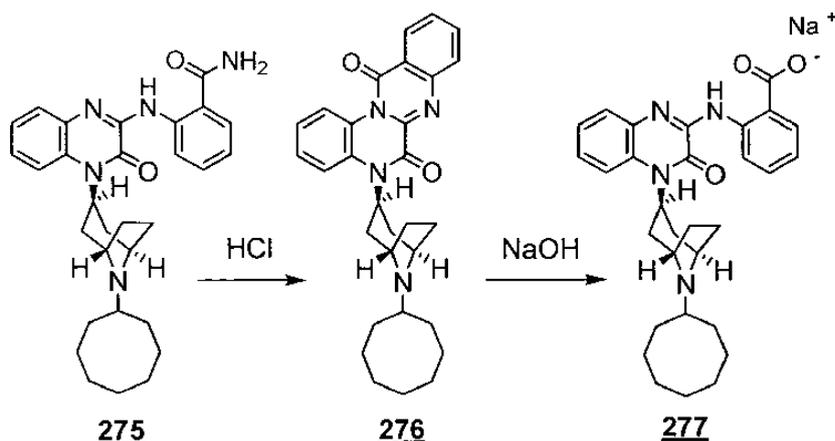
[1448] A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281** (150 mg, 0,300 mmol) y agua (1,0 mL) a 0°C se adicionó HCl acuoso concentrado (2 mL, 65,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C y se agitó durante 3 horas. A continuación, tras neutralización de la mezcla de reacción con NaOH acuoso 2N frío (0°C) se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se lavó con MeOH, y se secó bajo presión reducida para obtener 80 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **282** en forma de sólido blanco (rendimiento 53%).

[1449] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **282**, ácido 3-(4-((endo)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)isonicotínico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

5 **[1450]** Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **282**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (DMSO- d_6): 11,66 (1H, s), 10,54 (1H, s), 10,45 (0,9H, s), 9,60 (0,1H, m), 8,44 (1H, d, $J=5,00\text{Hz}$), 7,97 (2H, m), 7,70 (1H, d, $J=8,00\text{Hz}$), 7,44 (1H, t, $J=8,00\text{Hz}$), 7,36 (1H, t, $J=8,00\text{Hz}$), 5,96 (1H, m), 4,22 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,50-1,40 (20H, m); LC/MS (97%, $t_r=1,35\text{min}$): $m/z=502$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 501,6).

5.47 Ejemplo 47

[1451]



10

[1452] De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281** en el Ejemplo 46, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **275**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-benzamida, con la excepción de que se utilizó 2-aminobenzonitrilo en lugar de 3-aminoisonicotinonitrilo.

15

[1453] A una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **275** (165 mg, 0,330 mmol) y agua (4 mL) a 0°C se adicionó HCl acuoso concentrado (4 mL, 47,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 1 hora. A continuación, tras la neutralización de la mezcla de reacción con NaOH acuoso 2N frío (0°C) se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para obtener 138 mg del compuesto de fórmula **276** en forma de sólido blanco (rendimiento 81%).

20

[1454] La identidad del compuesto de fórmula **276**, 5-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5*H*-quinoxalino[2,1-*b*]quinazolin-6,12-diona, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

25

[1455] Compuesto **276**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400MHz, DMSO): 10,05 (0,8H, s), 9,34 (0,2H, s), 8,77 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,32 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,98 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,88 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,71 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,50 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,30 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 5,48 (0,8H, m), 4,93 (0,2H, m), 4,26 (2H, m), 2,96 (1H, m), 2,76 (2H, m), 2,50-1,40 (20H, m); LC/MS (97%, $t_r=1,73\text{min}$): $m/z=483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 482,3).

30

[1456] A una mezcla del compuesto de fórmula **276** (90 mg, 0,186 mmol) y MeOH (4 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó NaOH acuoso 2N (1,86 mL, 3,73 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 80°C , se agitó durante 66 horas, se concentró bajo presión reducida, y se diluyó con agua (5 mL) para precipitar un sólido blanco. El precipitado se filtró y se enjuagó con agua para obtener 86 mg de la sal sódica del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **277** (rendimiento 88%).

35

[1457] La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **277**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)benzoico, se confirmó utilizando $^1\text{H NMR}$ y LC/MS.

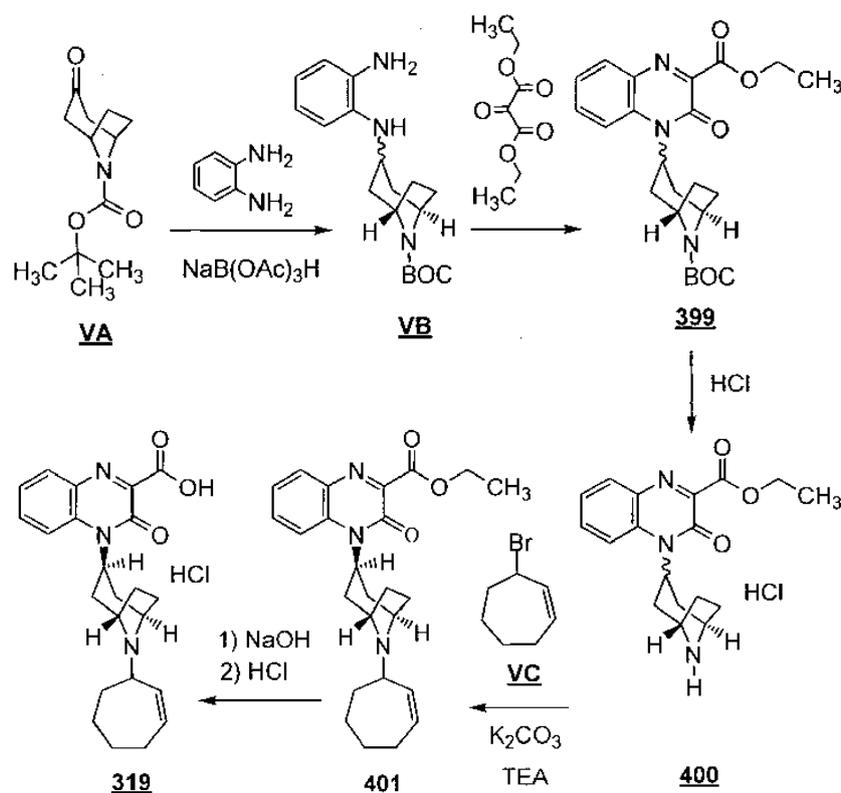
40

[1458] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **277**: $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 14,48 (1H, s), 9,15 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,02 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,30 (2H, m), 7,23 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 6,93 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 5,10 (1H, br), 3,65 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,50-1,40 (22H, m); LC/MS (100%, $t_r=2,24\text{min}$): $m/z=501$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calculado: 500,3).

45

5.48 Ejemplo 48

[1459]



5 **[1460]** Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (**VA**, 9 g, 3B Scientific Corp., Libertyville, IL), 1,2-fenilendiamina (9 g), y triacetoxiborohidruro de sodio (20 g) se agitó a aproximadamente 25°C. A esta mezcla, se adicionó ácido acético (4 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se detuvo (*quenching*) con agua (20 mL) y MeOH (1 mL) para obtener el compuesto de fórmula **VB**, una mezcla de los isómeros *endo* y *exo*, usándose dicha mezcla de la manera siguiente. La fracción orgánica se separó, se concentró bajo presión reducida, y se redisolvió en tolueno (100 mL) y AcOH (6 mL). A esto, se adicionó 2-oxomalonato de dietilo (16 mL) a una temperatura de 0°C, a continuación la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriarse hasta aproximadamente 25°C, la mezcla se filtró sobre arena de mar, se lavó con éter dietílico (50 mL), y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. La cromatografía del residuo con una columna de gel de sílice que se eluye con hexanos:Et₂O 1:1 proporcionó 13,0 g del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **399**, una mezcla de los isómeros *endo* y *exo* de 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, en forma de un aceite de color marrón. El aceite se disolvió en 1,4-dioxano (150 mL), se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (15 mL), y se mantuvo a 40°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se tituló con éter dietílico para obtener 7,0 g del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **400**, una mezcla de los isómeros *endo* y *exo* de 4-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, en forma de sólido blanco (rendimiento 48% para tres etapas).

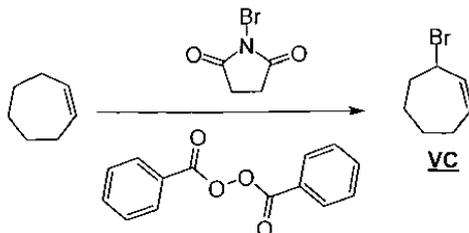
25 **[1461]** Una mezcla de reacción del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **400** (200 mg), 3-bromociclohept-1-eno (**VC**, 2 equivalente), K_2CO_3 (1,0 g), TEA (1 mL), y acetonitrilo (4 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. La cromatografía del residuo con una columna de gel de sílice que se eluye con 1:1 hexanos:Et₂O y a continuación 1:2 hexanos:Et₂O proporcionó 150 g del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **401**, 4-((*endo*)-8-(ciclohept-2-enil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, en forma de un aceite (rendimiento 65%).

30 **[1462]** De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **319** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **401** (rendimiento 64%).

35 **[1463]** La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **319**, ácido 4-((*endo*)-8-(ciclohept-2-enil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ¹H NMR y LC/MS.

[1464] Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituída **319**: ^1H NMR: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 13,8 (br, 1H, COOH), 12,18 (br, 1H, HCl), 8,43 (d, 1H, 8,8Hz), 8,24 (dd, 1H, 1,5Hz, 8,2Hz), 7,96 (ddd, 1H, 1,5, 7,2Hz, 8,8Hz), 7,61 (ddd, 1H, 0,8, 8,1,Hz, 8,3Hz), 6,6-6,68 (m, 1H), 6,12-6,24 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 4H), 2,32-2,36 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,4-1,72 (m, 4H); LC/MS (100%, $t_{\text{r}}=4,881\text{min}$): $m/z=394,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1465] El compuesto de fórmula **VC** se preparó de la manera siguiente:



[1466] Una mezcla de reacción de ciclohepteno (12 g, Sigma-Aldrich), *N*-bromosuccinimida (23 g, Sigma-Aldrich), y peróxido de benzoilo (0,5 g, Sigma-Aldrich) en 100 mL de CCl_4 se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriarse hasta aproximadamente 25°C , la mezcla se filtró, se lavó dos veces con NaHCO_3 (40 mL por cada lavado), se concentró bajo presión reducida, y se destiló a 40°C bajo una presión de 2mmHg para obtener 15g del compuesto de fórmula **VC** en forma de aceite incoloro.

5.49 Ejemplo 49: Ensayo de unión para el receptor ORL-1 *in vitro*

[1467] 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 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 .

[1468] Los ensayos de unión con radioligandos (cribado y dosis-desplazamiento) usaron $[\text{}^3\text{H}]$ -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 por tres lavados de filtración con 500 μL de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50°C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta μL /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 PRISMTM, v.3.0, respectivamente, o una función interna para ajuste de curvas de competición en un sitio.

[1469] Datos de unión del receptor ORL-1: Los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una afinidad de unión (K_i) para el receptor ORL-1 humano de aproximadamente 1000 nM o menor en una realización, o aproximadamente 500 nM o menor en otra realización. Típicamente, los Compuestos de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 35 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, 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, de tipo quinoxalina sustituida, de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

5.50 Ejemplo 50: ensayo funcional del receptor ORL-1 *in vitro*

[1470] Procedimientos de ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS para el receptor ORL-1: Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor (ORL-1) de tipo receptor opiode 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.

[1471] 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 µg/µL, saponina 10 µg/mL, GDP 3 µM y [³⁵S]GTPγS 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 µL/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 µL 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 µL 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 µL/pocillo de cóctel de centelleo (BetaScint; Wallac) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard 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.

[1472] Datos funcionales del receptor ORL-1: EC₅₀ 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

[1473] 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 de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) mayor que aproximadamente el 50%. En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) mayor que aproximadamente 75%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) mayor que aproximadamente 85%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) mayor que aproximadamente 95%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente 100% o mayor. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) de aproximadamente 110% o mayor. Típicamente, un Compuesto de piperidina 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, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 20%. En otra realización, los Compuestos agonistas parciales de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 30%. En otra realización, los Compuestos agonistas parciales de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 40%. En otra realización, los Compuestos agonistas parciales de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, tendrán un Emax GTP ORL-1 (%) menor que aproximadamente 50%.

5.51 Ejemplo 51: Ensayos de unión para el receptor opioide mu *in vitro*

[1474] Procedimientos de ensayo de unión al receptor opioide μ : Los ensayos de unión de dosis-desplazamiento con radioligandos para receptores opioides μ usaron [³H]-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.

[1475] Datos de unión del receptor opioide μ : Típicamente, los Compuestos de piperidina 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 de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 650 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 525 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 250 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

5.52 Ejemplo 52: Ensayos funcionales del receptor opioide mu *in vitro*

[1476] Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide μ : Se efectuaron ensayos funcionales de [³⁵S]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 [³⁵S]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 dimetil sulfoxido (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 (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 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 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.

[1477] Datos funcionales del receptor opioide μ : EC₅₀ 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 de tipo quinoxalina sustituida típicamente tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos para estimular la función del receptor opioide μ . En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 4.100 ó menos. En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 3.100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 2.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 10 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 1 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 0,4 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una EC₅₀ GTP μ (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

5 **[1478]** 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 de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 10%. En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 20%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 50%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 65%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 75%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que aproximadamente 88%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP μ (%) de aproximadamente 100% o mayor.

5.53 Ejemplo 53: Ensayos de unión del receptor opioide kappa *in vitro*

[1479] 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 (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 membranas del receptor kappa a -80 °C.

15 **[1480]** 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 reacciones de unión se determinaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) empapadas previamente en polietilénimina 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.

30 **[1481] Datos de unión del receptor opioide κ :** En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida presentarán sustancialmente actividad en receptores κ . Típicamente, los Compuestos de piperidina 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 de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 300 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

5.54 Ejemplo 54: Ensayos funcionales del receptor opioide kappa *in vitro*

[1482] 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, GDP 3 μ M 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 μL /pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

[1483] Datos funcionales del receptor opioide κ : La EC_{50} GTP κ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor κ . Los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida típicamente tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para estimular la función del receptor opioide κ . En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 2.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 1.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 800 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 300 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 25 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

[1484] E_{max} GTP κ (%) es el efecto máximo producido por un compuesto con respecto al efecto producido por U69,593. Típicamente, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán un E_{max} GTP κ (%) mayor que aproximadamente 10%. En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un E_{max} GTP κ (%) mayor que aproximadamente 15%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un E_{max} GTP κ (%) mayor que aproximadamente 30%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un E_{max} GTP κ (%) mayor que aproximadamente 40%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un E_{max} GTP κ (%) mayor que aproximadamente 45%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un E_{max} GTP κ (%) mayor que aproximadamente 75%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un E_{max} GTP κ (%) mayor que aproximadamente 90%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán un E_{max} GTP κ (%) de aproximadamente 100% o mayor.

5.55 Ejemplo 55: Ensayos de unión del receptor opioide delta *in vitro*

[1485] 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 μg de proteína de membrana (receptor opioide delta recombinante expresado en células CHO-K1; Perkin Elmer) en un volumen final de 500 μL de tampón de unión (MgCl_2 5 mM, DMSO 5 %, Trizma base 50 mM, pH 7,4). En presencia de naloxona no marcada 25 μM 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 μL de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta μL /pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

[1486] Datos de unión del receptor opioide δ : En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida no presentarán sustancialmente actividad en receptores δ . Típicamente, los Compuestos de piperidina 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 de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 7.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 6.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 3.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 2.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 350 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 250 ó menos. En otra

realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

5 5.56 Ejemplo 56: Ensayos funcionales del receptor opioide delta *in vitro*

[1487] 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 Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

[1488] 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 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 de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 90 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 25 ó menos. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

[1489] 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 de tipo quinoxalina sustituida de la invención tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 10%. En una realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 30%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 50%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 75%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) mayor que aproximadamente 90%. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 100% o mayor. En otra realización, los Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida tendrán una Emax GTP δ (%) de aproximadamente 110% ó mayor.

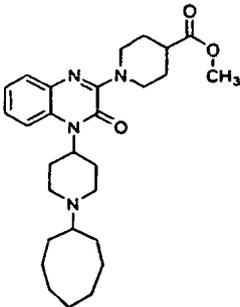
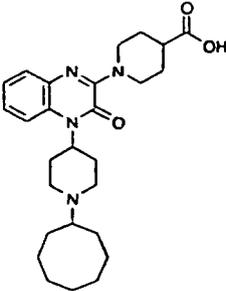
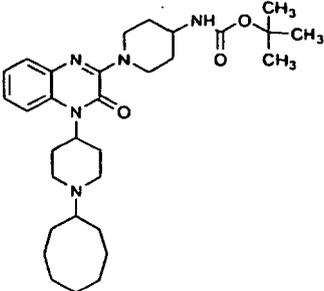
5.57 Ejemplo 57: Eficacia de unión del receptor y respuesta de actividad

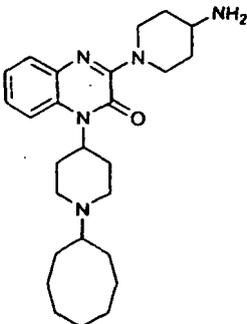
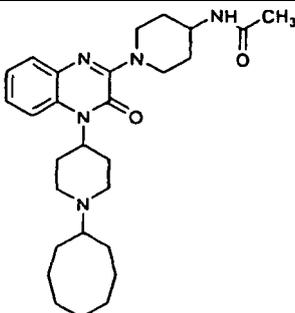
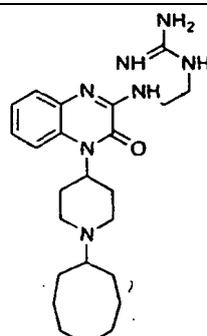
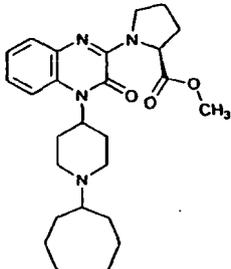
[1490] Las siguientes Tablas proporcionan resultados sobre la eficacia de unión y la respuesta de actividad de varios Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, al receptor ORL-1 y, para ciertos Compuestos de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, el receptor opioide μ , el receptor opioide kappa y/o el receptor opioide delta.

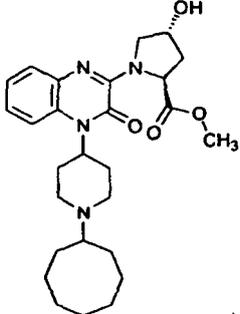
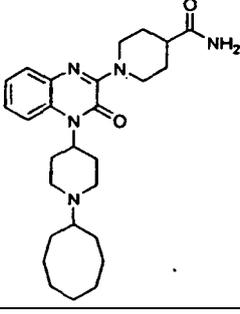
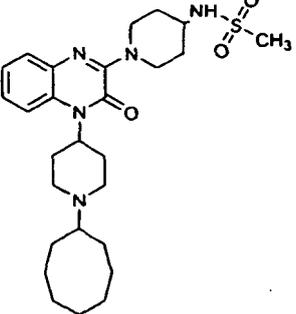
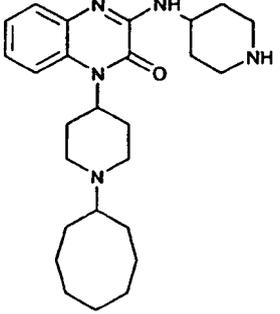
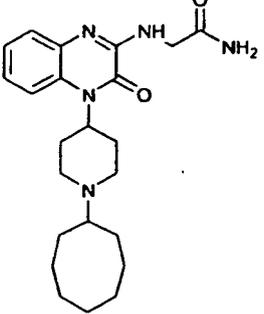
[1491] En la Tabla 1, se determinó la eficacia de unión al receptor ORL-1 mediante el procedimiento del Ejemplo 49. La eficacia de unión al receptor opioide μ se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 51. La eficacia de unión al receptor opioide kappa se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 53. La eficacia de unión al receptor opioide delta se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 55.

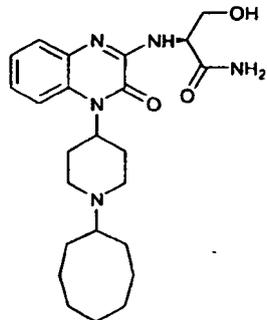
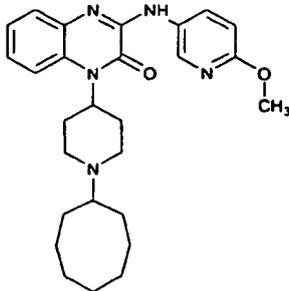
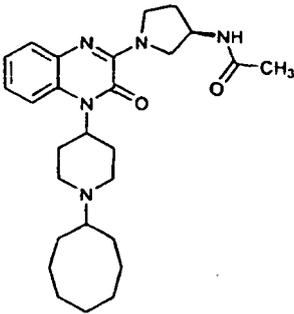
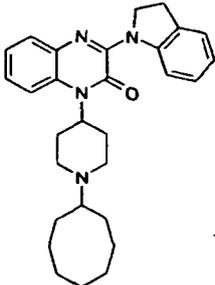
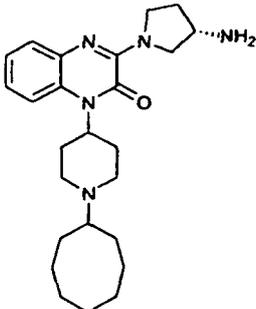
[1492] En la Tabla 2, se determinó la respuesta de la actividad al receptor ORL-1 mediante el procedimiento del Ejemplo 50. La respuesta de la actividad al receptor opioide μ se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 52. La respuesta de la actividad al receptor opioide kappa se determinó mediante el procedimiento del Ejemplo 54. La respuesta de la actividad al receptor opioide delta se puede determinar mediante el procedimiento del Ejemplo 56.

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

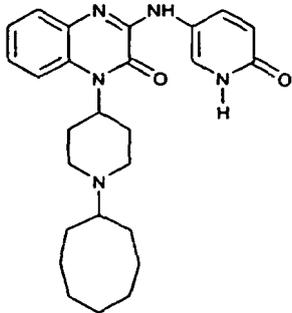
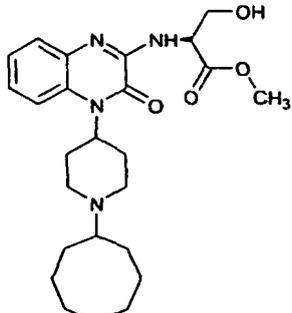
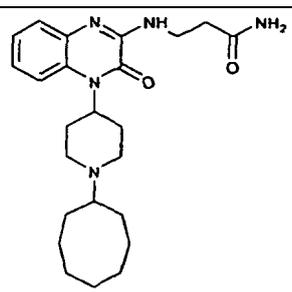
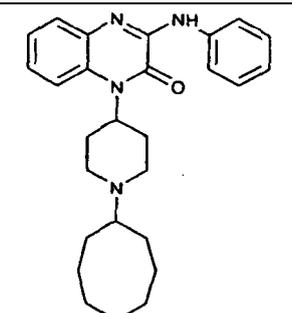
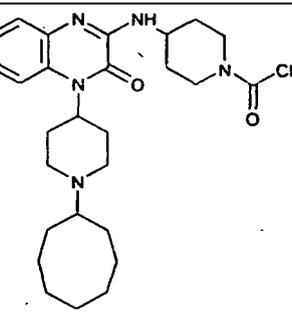
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
1		326,1 ±34,6	13470 ±1595		76337
2		67,2 ±12,0	2053 ±343	257,0 ±22,0	28064
3		153,7±7,0	17060 ±2280	888 ±173	>10 ⁵
4		117,5 ±12,1	3869 ±724	135,8 ±5,0	8918 ±2238
5		19,4 ±2,5	4340 ±1155	22,5 ±5,8	23220
6		152 ±25	1145 ±104	165,2 ±23,1	11122
7		156 ±24	1074 ±182	296 ±45	19610
8		322 ±79	1634 ±115		7556 ±363
9		14,2 ±3,3	1397 ±108	167,6 ±15,2	47271
10		72,1 ±9,1	1480 ±20	73,5 ±18,2	27675
11		114,9 ±24,2	1530 ±85	905 ±177	44071
12		20,9 ±3,9	2391 ±261	15,1 ±2,2	519741
13		96,5 ±18,8	3278 ±270	283 ±55	43483
14		301 ±29	3157 ±197		15188
15		15,4 ±1,8	1199 ±173	92,9 ±16,4	24560
16		97,8 ±5,0	2313 ±247	328 ±11,3	34024
17		181,8 ±1,6	5254 ±208	622 ±102	37800
18		182 ±29	2078 ±57	303 ±9	55229
19		16,8 ±0,8	26627	11500 ±1090	545749
20		547 ±90,0			
21		74,8 ±3,5	3396 ±362	151 ±20	22592

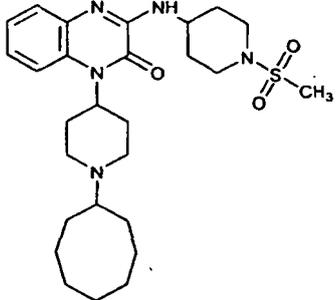
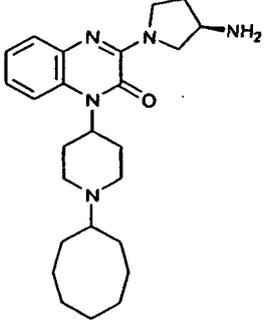
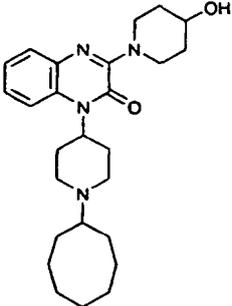
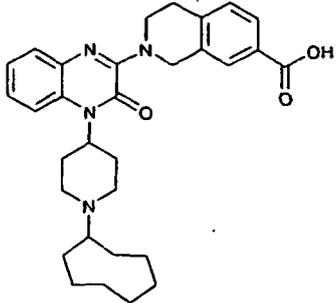
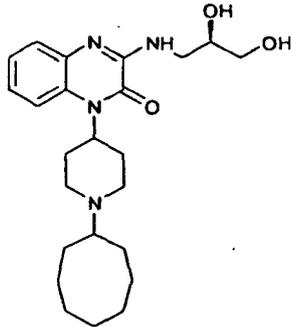
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
22		35,2 ±2,3	3037 ±579	30,4 ±2,2	19407
23		60,8 ±5,1	3942 ±1253	514 ±70	52099
24		27,0 ±5,2	5281 ±1532	852 ±61	60848
25		65,7 ±10,0	5979 ±937	1300 ±360	82251
26		7,1 ±0,3	629 ±24	191,4 ±30,4	35858
27		48,5 ±7,0	2438 ±493	583 ±155,2	27790

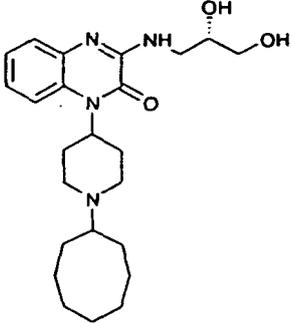
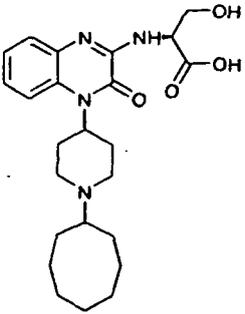
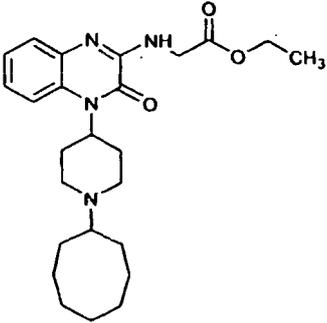
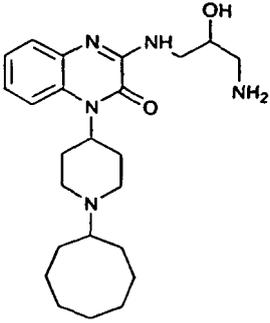
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
28		156,3 ±9,4	5244 ±939	1038 ±252	66315
29		39,8 ±2,6	3780 ±1098	481 ±87	inactivo
30		57,9 ±1,3	1895 ±309	378 ±62,4	61698
31		36,9 ±3,0	1488 ±321	67,5 ±7,6	34671
32		37,4 ±7,5	6403 ±1943	354 ±28,2	548766

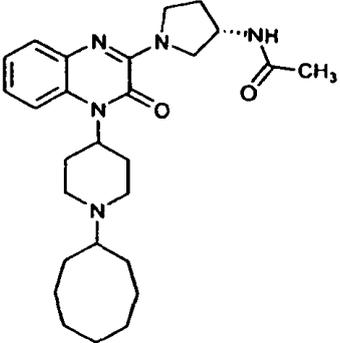
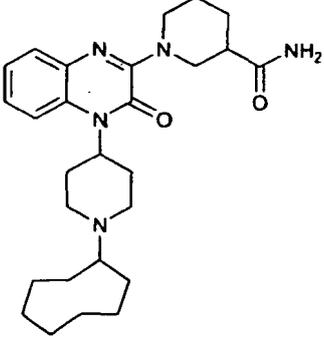
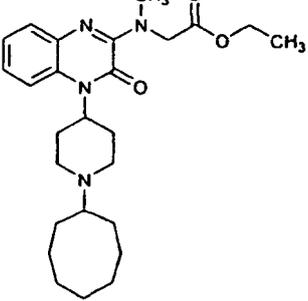
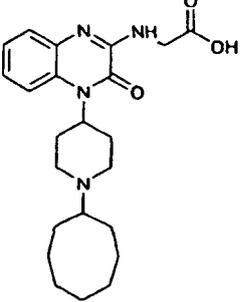
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
33		22,9 ±4,9	3341 ±1068	1282,6 ±212,1	96003
34		153 ±36	627 ±137	46,34 ±5,96	26105
37		18,6 ±3,7	2064 ±346	222,01 ±34,1	56989
38		5,7 ±1,3	1451 ±313	375 ±79,5	6673
39		8,6 ±1,9	624 ±22	57,3 ±7,43	52574

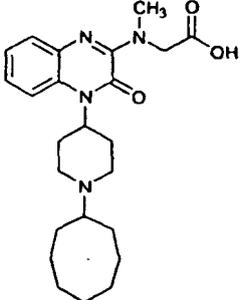
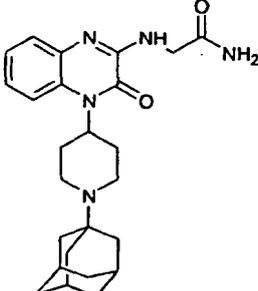
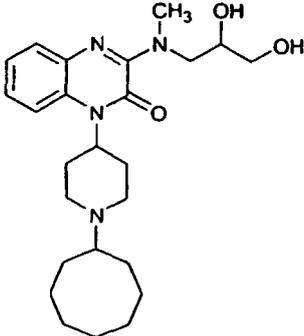
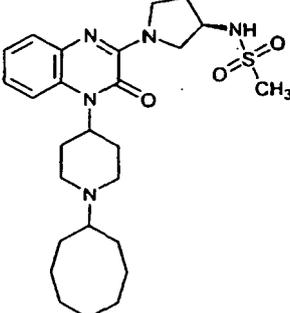
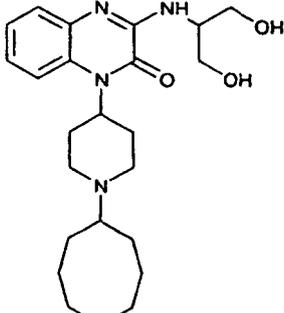
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
40		309 ±33			
41		426 ±85			
42		36,9 ±4,5	1866 ±27	611,9 ±37,1	81321
43		42,3 ±6,1	809 ±57	544,2 ±57	38851
44		111 ±24	513 ±27	301 ±68,4	45038

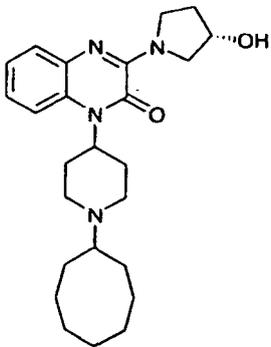
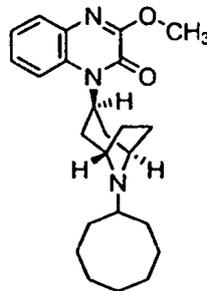
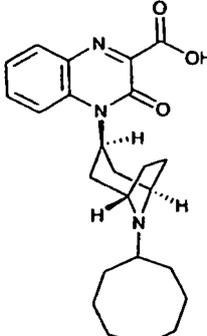
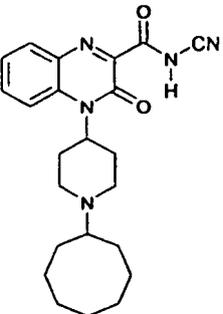
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
45		46,3 ±3,0	3986 ±1172	805 ±97,4	46719
46		32,1 ±3,7	1414 ±337	191 ±34,5	518930
47		42,4 ±2,7	2368 ±245	731 ±55,1	>10 ⁵
48		355 ±31			
49		70,9 ±7,2	1345 ±153	971 ±50,6	531427

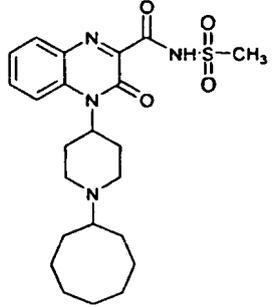
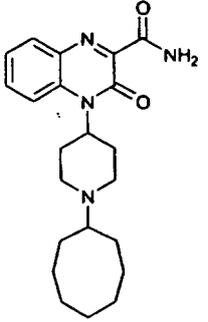
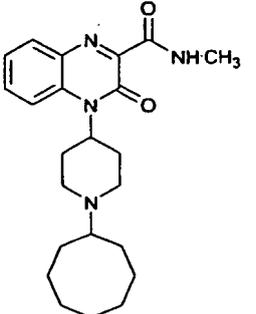
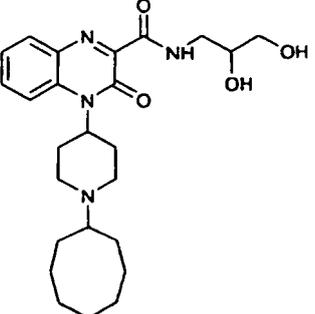
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
50		35,2 ±2,1	634 ±28		59230
51		4,0 ±0,6	512 ±79	22 ±2,1	28106
52		92 ±16	3557 ±1293	712 ±177	43207
53		332 ±77			
54		31,9 ±4,8	5414 ±591	1195 ±151	528011

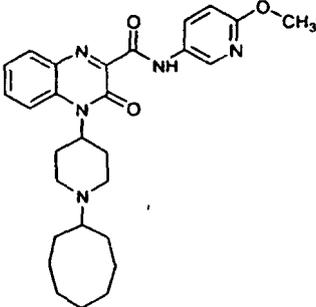
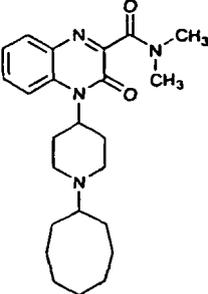
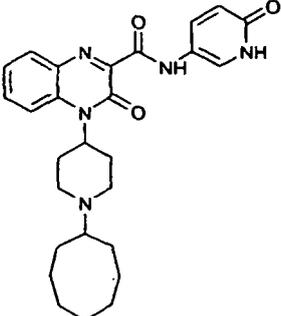
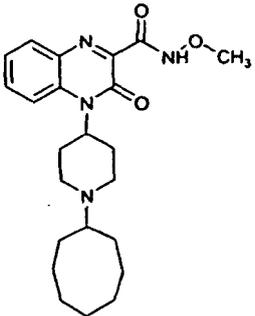
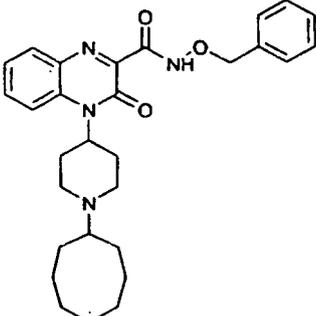
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
55		24,1 ± 7,0	2109 ± 765	929 ± 152	530892
56		36,5 ± 6,9	5056 ± 1453	544 ± 30,7	19145
57		45 ± 13	1360 ± 468	379 ± 48,3	532394
58		14,8 ± 2,0	524 ± 107	175 ± 11,6	45883

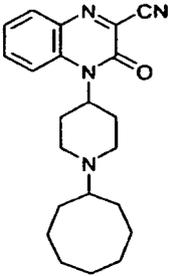
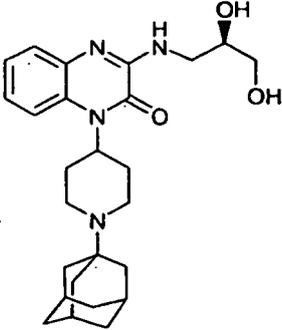
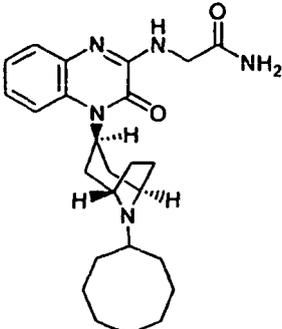
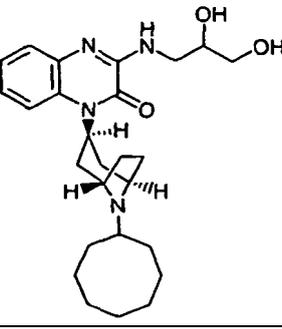
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
59		29,9 ± 4	3183 ± 1005	457 ± 72	53164
60		130 ± 29	6657 ± 2010	510 ± 125	38477
61		130 ± 10	4412 ± 953	810 ± 170	28131
62		368 ± 39			

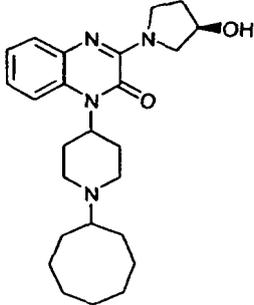
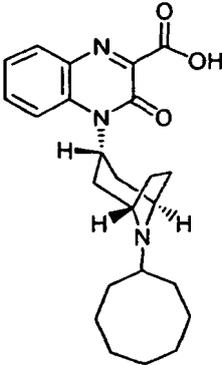
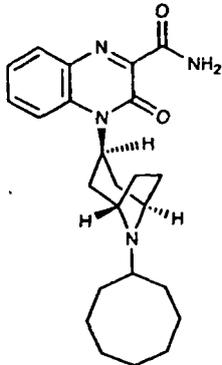
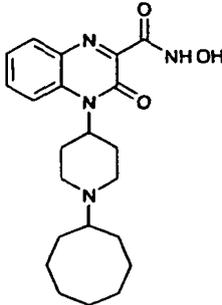
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
63		438 ±36			
64		54,8 ±1,3	9284 ±2250	4359 ±796	inactivo
65		85,3 ±4,5	3642 ±704	1149 ±121	85587
66		15,5 ±1,3	1523 ±106	587 ±131	28211
67		19,1 ±0,8	3296 ±722	666 ±74	86219

Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
68		49,8 ±3,7	6155 ±354	1486 ±180	54999
69		4,2 ±0,9	248 ±33	161 ±47	13091
70		109 ±7	2511 ±193	141 ±10	13080
71		111 ±6,7	7426 ±254	1034 ±232	31727
72		220 ±17	887 ±84	23,4 ±1,1	
73		52,8 ±7,5			
74		12,6 ±0,8	678 ±9	630 ±218	47391
75		273 ±13			

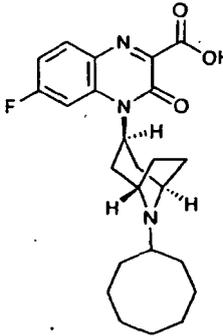
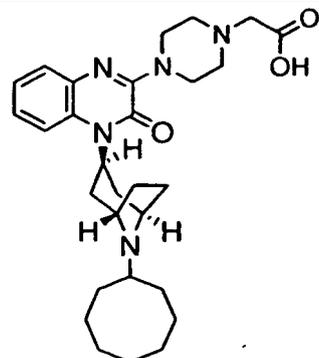
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
76		375 ±115			
77		10,9 ±1,8	1239 ±162	418 ±42	21144
78		40,7 ±4,1	1723 ±313	618 ±107	16831
79		51 ±12	2727 ±260	994 ±92	20971

Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
80		13,7 ±4,1	871 ±196	132 ±18	23741
81		44 ±12	2787 ±843	669 ±88	20507
82		16,2 ±4,4	2144 ±549	391 ±71	15770
83		44 ±20	1918 ±621	586 ±97	10177
84		12,7 ±0,5	1914 ±277	245 ±46	2712 ± 258

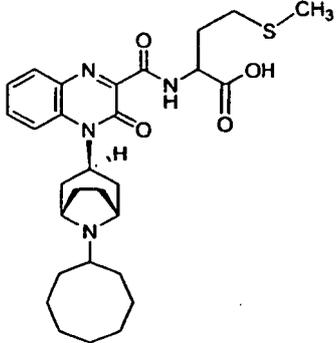
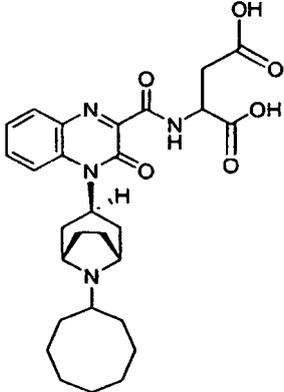
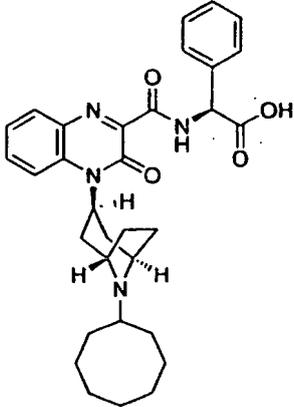
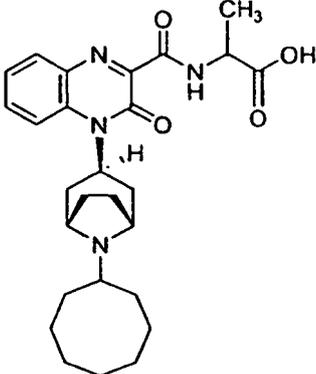
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
85		92,2 ±10,6	4089 ±1450	182 ±26	17850 ±3075
86		179,4 ±37,3	6758 ±810	83,5 ±12,8	9670 ±2065
87		338 ±6			
88		20,8 ±4,3	1663 ±590	536 ±56	15584
89		75,2 ±6,1	10180 ±2530	4490 ±1110	535200
90		6,42 ±0,71	459,3 ±8,9	253 ±39	38310
91		5,54 ±0,23	394,3 ±4,2	224 ±14	21860

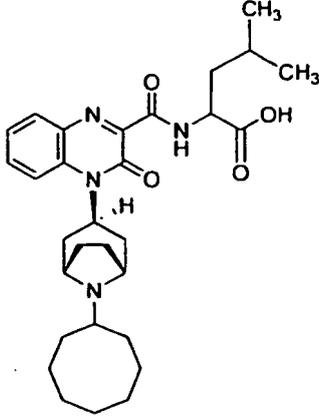
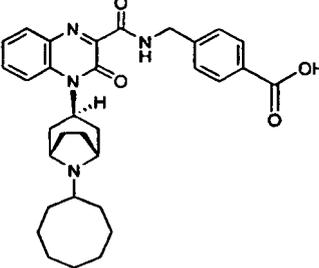
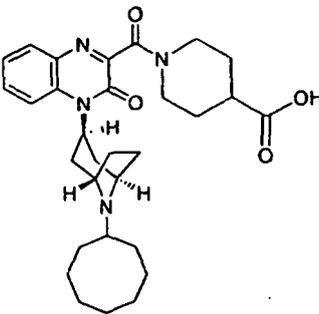
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
92		41,2 ±0,5	4650 ±657	688 ±189	34954
93		299 ±19			
94		4,42 ±0,43	819 ±29	154 ±19	25250
95		10,71 ±0,64	5570 ±981	2728 ±785	53540
98		8,6 ±0,2	196 ±21	130 ±15	29200
99		109 ±10	1670 ±36	657 ±26	4470 ±170
100		8,2 ±1,2			
101		1,6 ±0,2	590 ±47	14,9 ±2,0	13970 ±180

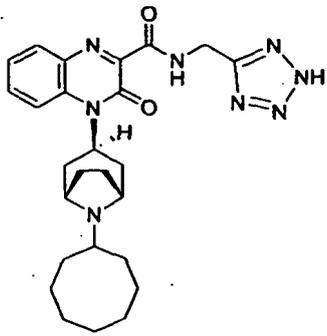
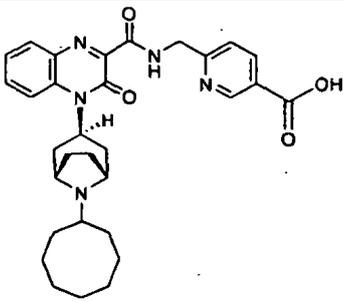
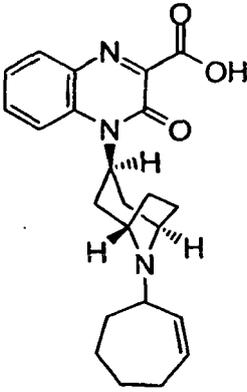
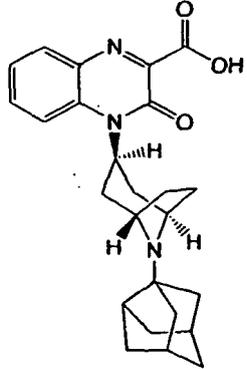
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
102		6,5 ±0,5	576 ±46	156 ±20	49120
103		233,7 ±7,8	6700 ±700	4330 ±700	26460
104		120,1 ±9,2	12100 ±1315	5350 ±1000	29775
105		288 ±39			
106		61,4 ±7,3	1172 ±35	2840 ±340	12882
107		285 ±33			
108		607,4±9,9			
109		493 ±34			
110		1716±177			
111		189 ±16	12825 ±600	19250	35615
112		500 ±10			
113		785 ±72			
114		52,1 ±1,0	2510 ±65	1203 ±200	24072
115		23,8 ±0,9	770 ±55	998 ±92	57741
116		836 ±34			
117		1342 ±71			
118		561 ±75			
119		73,2 ±7,1	3330 ±350	381 ±50	>10 ⁵
120		3,1 ±0,3	210 ±16	55,8 ±6,3	1710 ±340
121		18,9 ±1,3	743 ±22	460 ±71	13563
122		7,5 ±0,4	373,7 ±1,6	161 ±29	17516
123		127,7±8,0	2700 ±250	743 ±148	13745

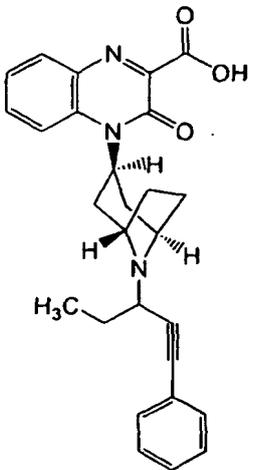
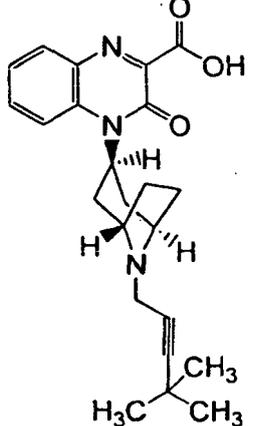
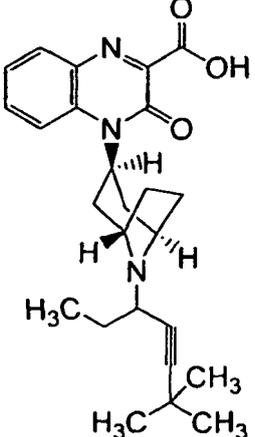
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
124		103 ±10	9840 ±422	2600 ±165	> 10 ⁵
125		12,0 ±0,3	391,0 ±4,4	380 ±51	42000
126		43,7 ±5,2	422 ±25	422 ±21	25970
127		2,7 ±0,4	188 ±19	480 ±80	> 10 ⁵
128		15,7 ±2,4	488 ±60	250 ±15	17638 ±320
129		13,5 ±1,1	462 ±30	180 ±13	26095
130		11,9 ±1,1	1320 ±270	2430 ±578	28211
131		275 ±10			
133		135,9±13,6	1217 ±115	501 ±80	25020
168		> 10 ⁵			
171		44,6 ±2,3			
226		20,4 ±4,0	3200 ±125	707 ±51	> 10 ⁵
228		4,4 ±1,4	1083 ±61	3320 ±600	> 20.000
205		437 ±36			
207		39,6 ±5,7	1300 ±57	346 ±62	> 20.000
209		78,8 ±2,6	377 ±36	534 ±62	1870
188		16,3 ±2,0	723 ±126	871 ±90	16400
189		10,9 ±1,6	644,2 ±11,9	67,0 ±9,5	11430
337		26,5 ±1,6	706 ±121	220,0 ±7,7	8840
211		34,7 ±2,9	713 ±48	568 ±29	> 20.000
191		60,4 ±3,4	1990 ±289	1493 ±154	37410
193		11,1 ±0,3	6100 ±56	224 ±21	> 20.000
212		14,6 ±0,4	1140 ±60	25,9 ±1,8	> 20.000
218		10,6 ±0,5	2530 ±270	863 ±45	> 20.000
194		158,0 ±9,7	3920 ±915	256 ±38	> 20.000
196		46,1 ±1,4	5200 ±370	1650 ±203	8880 ±970
221		16,8 ±0,4	10900 ±1150	740 ±145	> 20.000
197		74,5 ±5,7	8900 ±410	890 ±230	> 20.000
199		237,3 ±8,4	> 20.000	920 ±360	> 20.000
201		44,8 ±1,8	1600 ±260	1360 ±170	2740 ±850
216		15,8 ±1,1	2250 ±530	134 ±22	> 20.000
203		140 ±20	1470 ±210	750 ±58	> 20.000
180		456 ±74			

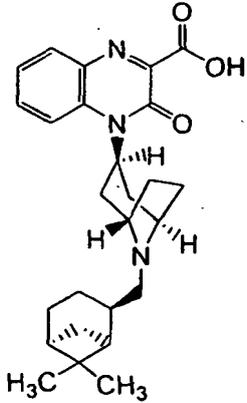
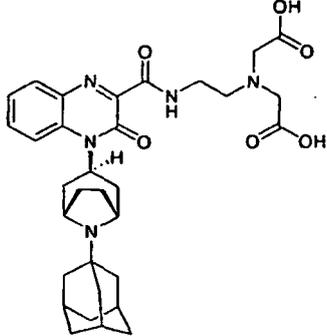
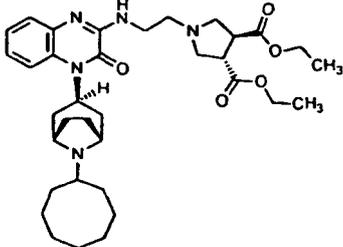
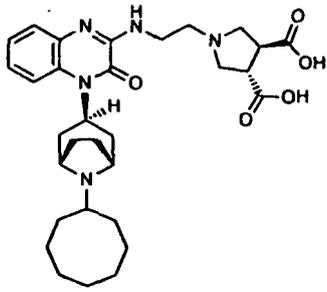
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
305		149 ±23	4420 ±250	780 ±53	> 20.000
174		71,4 ±2,5	2918 ±37	488 ±21	> 20.000
176		101,9 ±4,5	4700 ±238	1153 ±165	1305 ±39
178		10,60 ±0,02	2807 ±307	429 ±75	> 20.000
277		538 ±40			
231		61,7 ±0,7	11942 ±294	2032 ±286	547704
306		114,9 ±16,8	1458 ±173	350 ±13	22330
307		170 ±24	1375 ±182	478 ±45	23090
308		77,5 ±17,1	60,2 ±5,8	144 ±16	12160

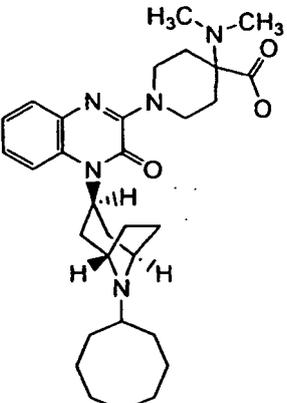
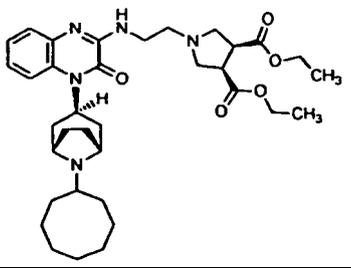
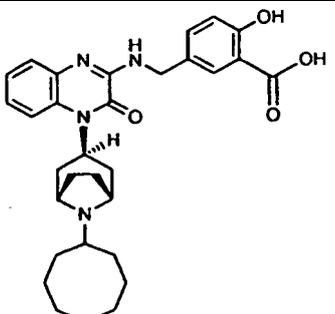
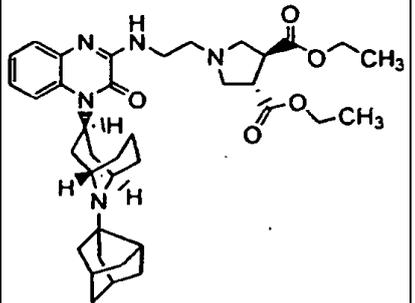
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
309		62,9 ±9,8	784 ±43	210 ±11	2045
310		127,6 ±9,3	770 ±37	229 ±23	8680
311		24,6 ±3,0	400 ±48	49,3 ±2,4	2570
240		40,3 ±3,3	480 ±40	463 ±3,8	41190
312		35,9 ±6,6	263 ±11	172 ±41	14500

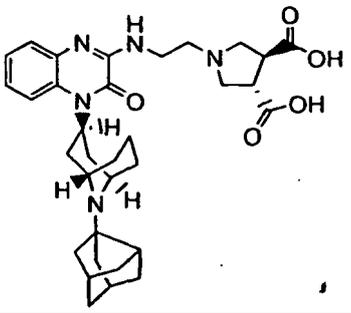
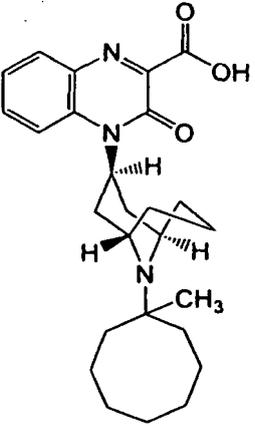
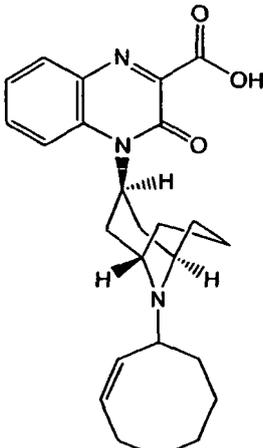
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
313		35,8 ±9,1	452 ±49	35,3 ±1,3	2220
241		17,7 ±3,6	679 ±69	440 ±79	10900
253		131,4 ±9,2	5300 ±900	2055 ±427	68750
257		1187 ±103			
248		911 ±139			
249		260 ±14	46010	6000 ±2040	533100
259		962 ±62			
255		400 ±22			
251		3294 ±219			
314		59,7 ±4,1	1792 ±112	909 ±49	4925
153		22,2 ±1,8	459 ±18	66,0 ±15,6	530900
261		596 ±16			
245		912 ±72			
243		1345 ±67			
247		89,9 ±8,1	10970	3500 ±623	533800
316		632 ±114			

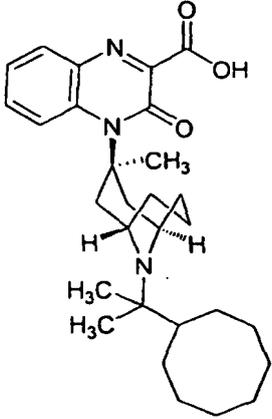
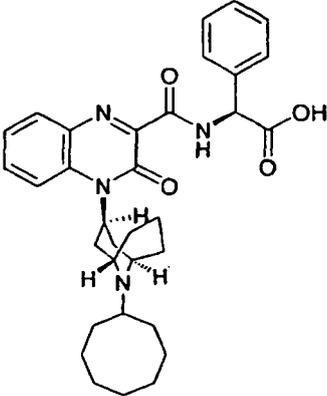
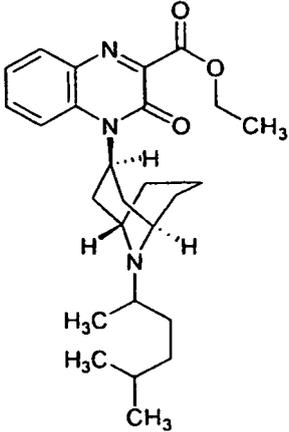
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
317		157 ±29	1160 ±19	1720 ±210	> 20.000
272		740 ±105			
274		383 ±45			
270		52,1 ±7,4	2660 ±256	1600 ±307	> 20.000
235		18,1 ±0,8	14300 ±2650	1116 ±18	> 20.000
318		60,8 ±7,9	1930 ±335	835 ±83	7730 ±255
319		611 ±78			
320		15,4 ±4,0	1865 ±240	3090 ±1300	15010 ±380

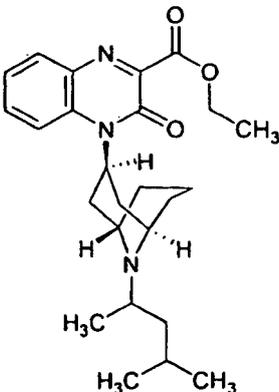
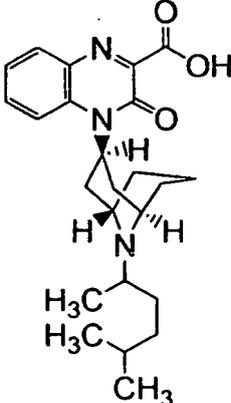
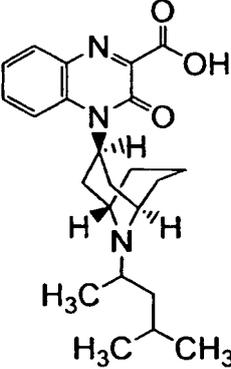
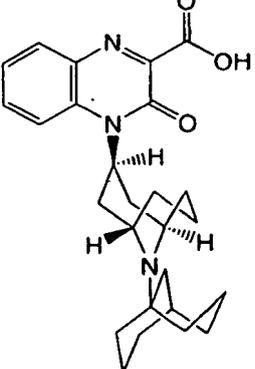
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
321		> 20.000			
322		2841 ± 961			
323		205 ± 35	2800 ± 450	> 20.000	> 20.000

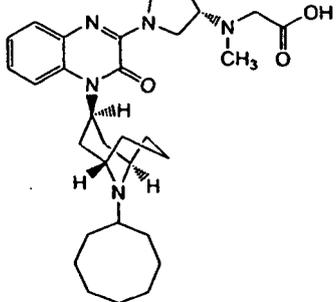
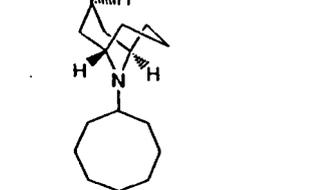
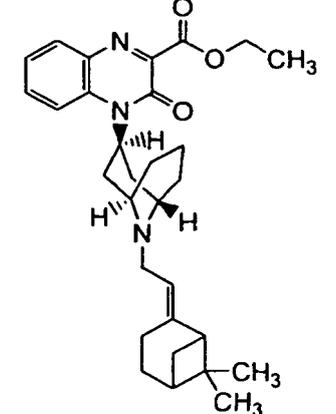
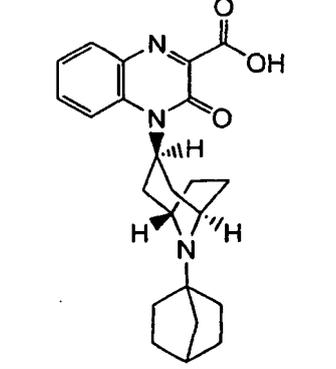
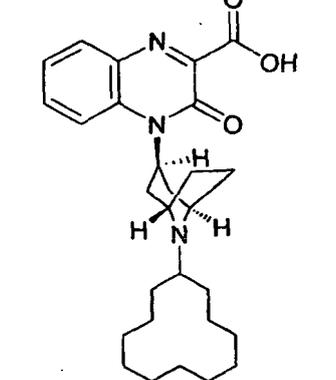
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
324		398 ±59			
233		144 ±37			
325		82 ±24			
266		4,1 ±0,6	679 ±54	1430 ±86	> 20.000
263		47,5 ±6,1	39554	5625 ±1424	525570
237		30,2 ±0,4	16252 ±3179	2473 ±85	524333
239		45,5 ±4,4	57791	3272 ±398	537763
326		24,6 ±1,2	10098	16,2 ±2,2	> 20.000
279		29,9 ±0,7	16913	447 ±79	> 20.000
327		104,2 ±5,8	37211	672,5 ±182,5	> 20.000
282		502 ±82	1445 ±106	64,2 ±8,5	32209
284		21,5 ±1,5	8927 ±524	223,4 ±12,1	72511

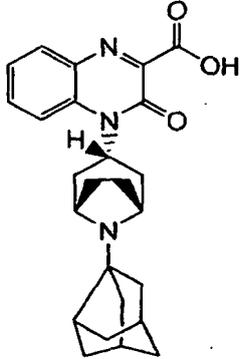
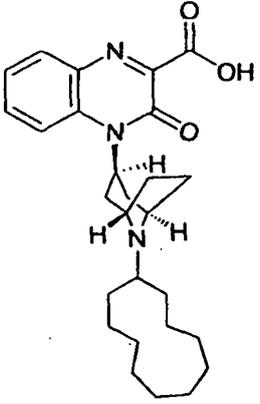
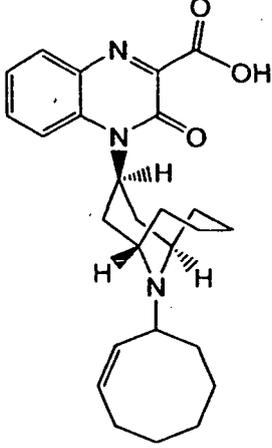
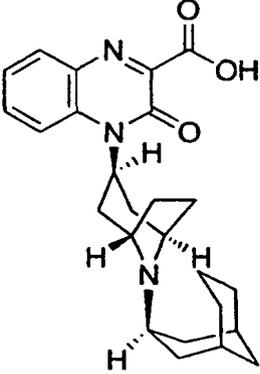
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
328		7,7 ±0,1	3877 ±261	102,0 ±6,9	18818 ±507
329		62,2 ±7,5	7122 ±605	31,2 ±8,4	67102
330		66,1 ±5,4			
331		493,3 ±60,2			

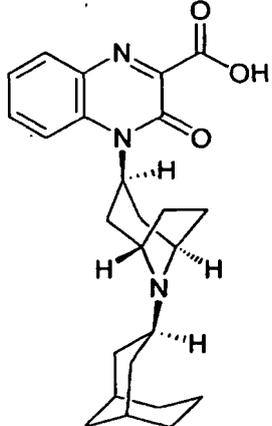
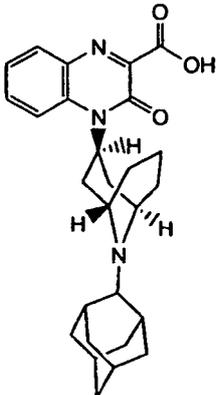
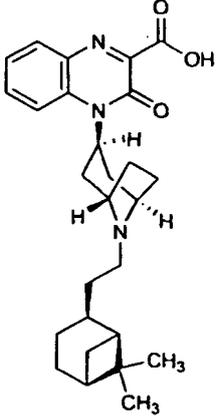
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
332		587,2 ±38,3			
333		29,1 ±2,1	17180 ±6501	5035 ±984	39396
334		38,1 ±7,2	4750 ±262	6866 ±1903	16831 ±820
335		8,6 ±0,7	> 20.000	5154 ±809	> 20.000
286		±0,8	> 20.000	16760 ±1446	> 20.000
288		1,8 ±0,3	2060 ±199	565 ±62	> 20.000
336		3,6 ±0,6	3291 ±186	365 ±98	5437 ±796
290		1,4 ±0,1	699 ±100	375 ±157	3155 ±1282
292		8,5 ±0,9	3429 ±865	4470 ±160	2141 ±507
294		2,5 ±0,1	709 ±94	425 ±112	1606 ±155

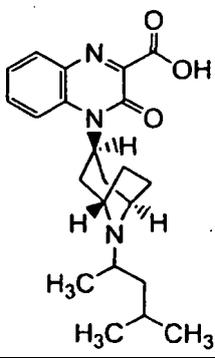
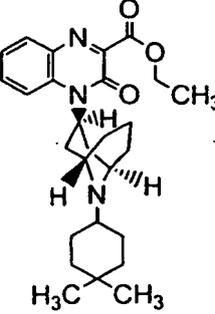
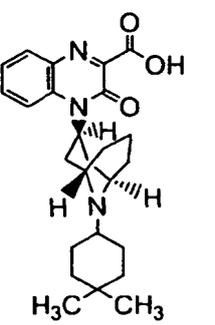
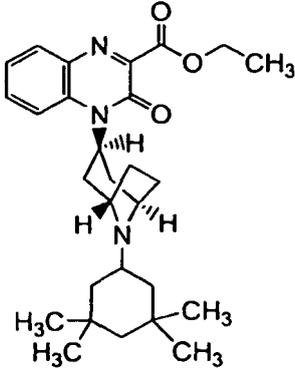
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
299		289 ±15			
300		9,0 ±1,5	443	63,4 ±8,8	106 ±30
296		4,8 ±0,9	1029 ±108	1547 ±604	1970 ±259
298		2,0 ±0,1	396 ±5,5	469 ±157	1523 ±523
301		29,8 ±4,0	487 ±61	162 ±35	1396 ±241

Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
302		9,9 ± 0,8	160 ± 18	85,4 ± 18,8	2863 ± 334
303		35,4 ± 0,6	664 ± 79	1582 ± 393	1102 ± 456
304		13,8 ± 2,1	397 ± 71	523 ± 75	667 ± 232
222		30,2 ± 2,8	1862 ± 433	2889 ± 593	2027 ± 582
350		382 ± 74			
351		33,5 ± 3,3	368 ± 97	129,5 ± 14,4	11275

Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
352		11,5 ±1,3	307,1 ±4,0	49,7 ±3,8	1743 ±57
353		22,9 ±1,6	689 ±64	589 ±211	1159 ±260
354		10,5 ±2,2	292 ±81	20,6 ±1,1	386 ±73
355		128,0 ±7,9	5490 ±85	3891 ±920	> 20.000
356		43,1 ±3,4	1436 ±215	76 ±21	18180

Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
357		364 ±18			
358		9,0 ±1,1	1600 ±55	640 ±126	8900 ±2390
359		11,6 ±1,5	407 ±33	1756 ±308	1011 ±239
360		202,8 ±7,1	3825 ±576	2691 ±189	> 20.000

Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
361		5,7 ± 0,4	4450 ± 1224	6143 ± 1617	> 20.000
362		2,4 ± 0,2	1631 ± 77	2280 ± 213	4763 ± 509
363		250 ± 22	14374	10240 ± 2400	7100 ± 1560
364		1,4 ± 0,1	670 ± 220	63 ± 15	758 ± 95
365		1828 ± 123			

Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
366		50,0 ± 4,7	1759 ± 276	480,5 ± 26,5	2856 ± 763
367		374 ± 73			
368		828 ± 126			
369		178 ± 17	4032 ± 1010	5345 ± 1725	> 20.000
370		1300 ± 50			

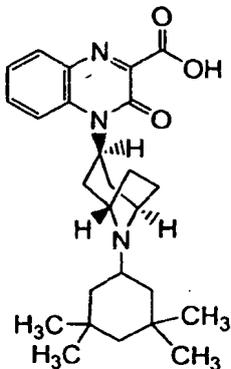
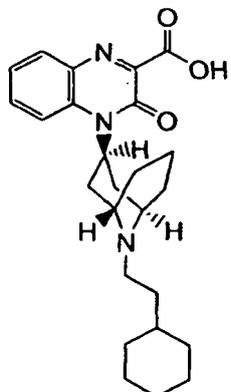
Ref N.º	Compuesto	Ki [Valor medio ± Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
371		496 ± 68			
372		188 ± 17			

Tabla 2: Respuesta de actividad de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituida
GTPγS (EC₅₀: nM, E_{max}: %) [media ± SEM]

Ref N.º	GTPγS (EC ₅₀ : nM, E _{max} : %) [media ± SEM]					
	ORL-1		Receptor Opiode			
	EC ₅₀	E _{max}	Mu		Kappa	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
1	1850±190	43±1,7				
2	580±92	47,3±2,0			2110 ± 424	14,7 ± 1,5
3	602±95	51,7±3,7				
4	1001±105	83±1,5			846±80	30,5±2,9
5	293±47	73±3,5			801±208	13±0,6
6	76±74	85,3±4,4			1643±150	34,7±1,7
7	979±40	67,3±1,9			9777 ± 2022	14,7 ± 1,5
8	4560±1120	55,7±4,2				
9	79,1±6,9	39±1,5			1523±153	12±0,6
10	553±59	34±1,5			2227±565	39,8±4,8
11	900±48	45,7±1,8				
12	452±66	47,7±3,5			1404±86	28±2,1
13	1690±166	68,7±2,4				
14	4650±238	54,7±2,6				
15	179±24	93,7±5,4			794±14	28,3±3,2
16	3745±93	61±2			10810 ± 3960	16 ± 3,1
17	7871±2230	100±9			6663 ± 286	7±1,2
18	1284±84	69,0±2,7			5125 ± 716	28,3±3,4
19	286±30	115,3±6,7				
21	1466±50	71,7±1,2			460±130	13±1,2
22	440±39	64±3,6			690±86	31±1,2
23	950±94	73,7±2,3			1896 ± 380	6,83 ± 0,6
24	611±71	78±2,3			7122 ± 1182	15,7 ± 2,6
25	781±26	79±2,5				
26	108,6±5,9	85,3±2,7	2883 ± 1286		2076±302	17,3±0,9

Ref N.º	GTPyS (EC ₅₀ : nM, E _{max} : %) [media ± SEM]					
	ORL-1		Receptor Opiode			
	EC ₅₀	E _{max}	Mu		Kappa	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
27	969±89	92,3±0,9				
28	1880±285	80,3±1,2				
29	468±81	85±0,6			3812 ± 747	8,25 ± 0,48
30	699±19	92,7±3,5			3967± 1203	9,67 ± 1,5
31	335±32	76,3±3,9			1400±49	39,3±2,0
32	406±42	76±0,6			7031 ± 662	29 ± 3,5
33	211±21	71,3±3,7				
34	1077±140	43±2,1			187 ± 41,6	26 ± 7
37	265±31	97,7±4,8			1499 ± 281	29 ± 5,1
38	71,2±8,1	119,7±2,7			8763 ± 1214	7 ± 1,2
39	88±30	78±10			285±54	12,7 ± 4,1
42	543±27	86,3±2,4			4367± 1002	8,67 ± 0,33
43	474±67	88,3±2,7	6439± 1518	1,77 ± 0,4	311,2 ± 39,6	12,67 ± 1,5
44	392,2±6,6	38±3,8	8696 ± 3404	4 ± 1	980 ± 155	20,33 ± 1,9
45	169±58	98,7±9,5			5331 ±608	10 ± 0,6
46	399±56	112,7±2,3			4105 ± 223	30 ± 1,5
47	418,7±12,7	98,7±4,4			3515±466	10,67 ± 1,2
49	808±110	76,3±5,4			5398 ± 125	9,33 ± 0,7
50	367±11	68±2,5	689761	6±4		
51	49,1±8,2	107±3,1	6125 ± 419	2,33 ± 0,7	276 ± 42	11 ± 2,5
52	957±35	99±4,6			2816 ± 93	9 ± 0,6
54	464±28	100,3±3,3				
55	421±50	106,7±3,7			4862 ± 1205	9,33±0,9
56	113±11	48,7±1,9			2545 ± 960	14 ± 1
57	486±34	85,3±5,0			5238 ± 1981	12 ± 1
58	151,4±7,9	96±2,9	13779 ± 5344	4,67 ± 0,3	5930±1751	13±1,5
59	383±63	106,5±3,8			5040 ± 774	12±0,6
60	2137±661	88,7±6,3			6901 ± 1020	16,67 ± 0,7
61	1234±238	73,3±2,3			7826 ± 1712	7,67 ± 1,8
64	457±90	87,7±2,3				
65	348±22	107,7±3,3				
66	107,6±15,1	109,3±5,4			3543 ± 1799	13,7 ± 1,2
67	84,9±4,3	78,3±3,8			6571 ± 1028	16,7 ± 0,3
68	478±6,4	101±5,9				
70	788±44	54,7±1,3			2103±403	12,7±0,9
71	964±116	65,3±2,6				
72	1479±116	42,0±2,9			297±195	47,0±1,2
73	377±115	15,7±1,7				
74	184±21	113,3±3,3	4066±137	10,0±0,6	1222±349	11,3±1,5
77	97,8±9,7	128±4,7				
78	363±20	102,3±5,7			3463 ± 1057	11,3 ± 1,3
79	703±39	88,3±2,4			3885 ± 1542	11,3 ± 1,2
81	469±8	79,3±3,2			1709 ± 376	4,7 ± 0,7
82	181,4±9,8	102±3,2			3019 ± 559	8
83	558±77	79±2,5			1981 ± 152	11,3 ± 1,5
84	182±22	105,3±1,7			4013 ± 406	33,3 ± 0,9
85	197±35	67,0±3,2	3118±525	22±2	1936±141	27,0±1,7
86	422±40	116,7±7,4	529310		362±54	11,8±0,6
88	201±27	110,7±2,9			2278 ± 266	16 ± 0,6
89	806±85	74,3±3,4				
90	72,7±13,7	104,7±3,8	3569 ± 1391	9,7 ± 0,3	6001 ± 444	9,3 ± 1,4
91	51,7±14,3	113,7±2,0	6198 ± 677	16,3 ± 1,2	4145±457	10,3±0,9
92	510±100	74,3±6,0			2267 ± 101	3,3 ± 0,7
94	61,3±5,6	113±8	7001 ± 3621	13 ± 2,1	1125 ± 434	17 ± 2,7
95	92±14	103,3±5,2				
98	93,1±8,3	83,3±8,0	2150±390	14	3150±860	12,7±2,7
99	1230±158	74,7±4,5			> 10 ⁹	0,7±0,9

Ref N.º	GTPyS (EC ₅₀ : nM, E _{max} : %) [media ± SEM]					
	ORL-1		Receptor Opiode			
	EC ₅₀	E _{max}	Mu		Kappa	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
100	19,1±3,6	29±2				
101	17,0±4,2	105,7±5,0	4900±2050	9,7±0,7	32770	15,3±4,1
102	103±18	112,3±6,3	4500±1500	8,7±3,4	960±167	5,7±0,3
103	3240±400	73,7±4,4				
104	2428±219	86,3±5,2				
106	400±44	55,3±5,8				
111	3024±477	84±10				
114	924±42	73±2				
115	43,6±0,9	35,3±2,3	1061±52	93	3512±647	18±2
119	3663±171	62,0±1,5			5997±517	59,3±2,3
120	41,3±4,2	94,0±3,6	79340		831±86	8,7±0,3
121	265±27	89,7±5,4	3485±445	9,7±1,2	2930±132	10,7±1,2
122	67,6±3,0	87,3±3,9	5111±1661	8,7±0,3	1365±285	8,3±0,9
123	2351±369	110,5±6,5			3779±1268	9,0±1,2
124	1358±89	115±5				
125	66,9±7,1	107,3±2,4	3600±825	10,8±2,1	2560±470	10,3±1,8
126	594±83	105,0±0,6	3580±140	10,6±1,2	4680±975	8,3±0,9
127	31,3±3,8	127,0±5,3	1365±250	12,5±1,4	2450±490	17
128	209±31	102,7±2,7	1350±125	12,0±0,8	4340±610	12,7±1,5
129	182,6±7,5	107,7±3,7	1750±40	9,7±0,6	3855±572	8,3±0,3
130	40,6±2,4	59,7±0,3	336±47	23±1		
133	473±27	81,3±3,0	1138±281	9±1	1138±281	9±1
226	357±84	83			4567±1257	7,7±0,3
228	53,6±8,4	101,3				
207	946±85	60			1943±548	6,0 ± 1,5
209	1211±54	69	1750±76	10,5	9700±3550	3,7
188	103,7±14,3	36,5	4940±525	11,5	3340±1590	3,3
189	175±13	90	>20.000	21	>20.000	0,25
337	438±15	78	7120±380	9,1	>20.000	10,7
211	337±20	38	1080±235	4,2	2260±480	9
191	956±67	67 ± 1,5				
193	94,4±19,0	34,5 ± 1,6			4727±1215	13 ± 2,1
212	195±13	78,7 ± 3			382±97	6,7 ± 1,8
218	85±17	53,7 ± 2,3			4839±2411	9,7 ± 1,8
194	1760±119	46,7 ± 1,9			>20.000	0
196	293±23	40,3 ± 2,3				
221	277,1±5,6	80,3 ± 3,8			4458±865	9,3 ± 1,3
197	517±48	31,3 ± 1,8			5960±561	7,7 ± 1,2
199	1774±296	39 ± 1			>20.000	0
201	1299±240	84 ± 1,2				
216	397±26	81 ± 3			>20.000	0,3
203	3856±15	73,3 ± 1,7			4587±1293	6,3
305	394±53	42,3 ± 2,9			>20.000	1,0
174	1619±224	69,7 ± 5,2			>20.000	0,3
176	1519±105	50,3 ± 4,4				
178	125,0±8,4	83,3 ± 5,4			3206±379	6,3± 0,9
306	548±57	82,3±3,7			2194±744	5,7±0,3
307	400±72	54,0±2,3			4787±336	11,3±1,2
308	379±58	97,7±2,9	63410	10,3±0,3	28900	24,7±8,7
309	659±155	92,7±2,3	7780±689	33,2±4,3	24960	32,3±9,2
310	419±62	81,3±3,2	7406±723	16,0±1,7	8526±2196	14,0±6,7
311	78,6±12,5	74,7±1,8	20640	14,0	28150	31,3±3,8
240	103±23	58,3±1,9	9871±1430	7,7±0,6	6241±2805	10,3±5,3
312	138,2±8,1	56,5±2,3	10896±666	17,7±0,7	11751±4318	20,3±2,6
313	269±53	67±53	21190	12,3±0,3	3946±2100	12,0±4,0
241	114±16	87,3±5,0	3922±139	11,0±0,6	450±180	3,7±0,3
253	3573±302	67,8±1,9				

Ref N.º	GTPyS (EC ₅₀ : nM, E _{max} : %) [media ± SEM]					
	ORL-1		Receptor Opiode			
	EC ₅₀	E _{max}	Mu		Kappa	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
249	4252±181	95,8±3,6				
314	453±66	61,0±0,6			4425±1516	10,3±0,9
153	210±21	58,3±1,6	643±13	3,0±0,4	667025	1,0±2,0
247	271±16	33,3±2,2				
317	647±27	58,3±3,9				
270	1016±203	99,3±1,3				
235	207±10	88±5				
318	236±13	44±1,7			2177±656	6,7±1,9
320	103,6±7,8	80±4,8				
233	503±105	29 ± 3				
325	109±14	15 ± 1,2				
266	33,8±1,0	80 ± 2,2	395,4 ± 43,3	6,6 ± 0,7		
263	298±26	69 ± 2,9				
326	214±31	68±3			429±62	11,7 ± 0,3
279	471±54	59±2			>20.000	4,3 ± 1,3
282	211,7±0,9	58±1,2			13444±962	10,0 ± 1,2
284	618±47	73,3±3,7			>20.000	8,0 ± 1
328	101,6±5,2	75,3±1,9			4397±1592	15,0±2,5
329	321±28	66,3±2,4			552±77	13,0± 1,7
330	75,4±9,1	19±1,5				
333	1831±159	60,0±1,7				
334	293±15	68,7±3,4				
335	174±10	117±5				
286	17±2,7	105,3±5,7				
288	11,6±0,6	104±4,6			>20.000	3,3±1,9
336	32,0±5,0	80,3±2,2			>20.000	6,0 ± 1,5
290	11,1±1,0	96,5 ± 1,9	3389±838	17,3±2,9	1770±421	12,7
292	106,0±3,8	97,5 ± 1,3				
294	28,1±2,1	106,3 ± 0,9	5705 ± 574	14,7 ± 1,5	1258±258	20,0
300	53,1±8,5	57,7 ± 2	5265 ± 1497	12 ± 1,8	208 ± 70	8,7 ± 1,3
301	208±16	82,0 ± 2	6181 ± 1252	40,7 ± 3,2	1506 ± 494	10 ± 0,6
302	85±4	98,3 ± 1,7	1365 ± 251	56 ± 6,5	1484 ± 367	7±0,6
303	298±23	90,0 ± 2	5468 ± 552	45,7 ± 7,8		
304	150±6	102,7 ± 2,7	1727 ± 402	50,7 ± 2,9	3269 ± 939	6,7 ± 1,2
351	361±58	53,3±0,6	36425	20,0±0,6	46490	63±11
352	199±40	80,0±1,7	1727±321	8,9±0,5	3734±971	13,0±2,3
353	219±20	57,0	6980±1255	31,7	7660±1140	20,0
354	37,55±1,31	87,0	1409±248	21,7	>20.000	5,3
355	1855±414	74,7±3,8				
356	686±41	93,3 ± 8			>20.000	3,3±1,2
358	62,6±14,1	101,3 ± 5,7			1960±806	11,7 ± 2,3
359	133,7±2,7	89,7± 5,2	3615±730	28,7± 1,2		
360	1667,1±18,4	57,3± 4,1				
361	57,2±3,1	58,7 ± 2,4				
362	4,0±0,9	47,8				
363	4088±1164	67,0 ± 5,8				
364	9,22±0,44	61,8	571,8	9,5	>20.000	9,8
366	925±101	86,5± 2,6			1169±368	30,3
369	545±85	37,7± 0,7				
372	214±57	20,7 ± 3,8				

5.58 Ejemplo 58: Ensayos *in vivo* para la prevención o el tratamiento del dolor

5 [1493] **Animales de experimentación:** cada uno de los experimentos usa ratas que pesan entre 200 y 260 g en el comienzo del experimento. Las ratas se alojan por grupos y tienen acceso libre a alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, cuando se retira el alimento durante 16 h antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con respecto a ratas

tratadas con un Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida. Al grupo de control se le administra el vehículo correspondiente al Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de piperidina, de tipo quinoxalina sustituida, administrado al grupo de prueba.

[1494] Dolor agudo: para valorar las acciones de un Compuesto de piperidina, 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, 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:

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

[1495] 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).

[1496] Dolor inflamatorio: para valorar las acciones de un Compuesto de piperidina, 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 mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles ("Involvement of capsaicin-sensitive neurons in hyperalgesia and enhanced opioid antinociception in inflammation", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990), de L. Bartho et al.). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administró una inyección intraplantar de 50 µL de FCA 50 %. A las 24 horas postinyección se valoró el animal en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe más adelante. A continuación, a las ratas se les administró una inyección individual de 1, 3, 10 ó 30 mg/kg de una de las siguientes opciones: un Compuesto de piperidina, 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:

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

[1497] Las evaluaciones de las acciones de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida que se sometieron a prueba revelaron que estos compuestos eran eficaces, por ejemplo, los Compuestos de Piperidina 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 máximo desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%. Por ejemplo, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241** el valor ED₅₀ para la reversión de la hiperalgesia térmica fue de 2,7 mg/kg a 1 hora después de la administración, 3,8 mg/kg a las 3 horas después de la administración, y 2,3 mg/kg a las 5 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241**. Adicionalmente, el % de reversión máximo de la hiperalgesia térmica fue de aproximadamente 80% a las 3 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241**. Y, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** el valor de ED₅₀ para la reversión de la hiperalgesia térmica fue de 8,5 mg/kg a 1 hora después de la administración, 4,0 mg/kg a las 3 horas después de la administración, y 7,8 mg/kg a las 5 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**. Adicionalmente, el % de reversión máximo de la hiperalgesia térmica fue de aproximadamente 80% a las 3 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**.

[1498] Por otra parte, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362**, el valor de 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 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 Tipo Quinoxalina Sustituida **362**. Y, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **361**, tras la administración de una dosis

de 5 mg/kg, el porcentaje de reversión de 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 Tipo Quinoxalina Sustituida **361**. Y, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **358**, tras la administración de una dosis de 5 mg/kg, el porcentaje de reversión de 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 Tipo Quinoxalina Sustituida **358**.

[1499] Los compuestos de piperidina 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 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).

[1500] Dolor Neuropático: para valorar las acciones de un Compuesto de piperidina, 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.

[1501] En el modelo de Seltzer, se usa 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 realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y el nervio ciático se deja al descubierto en el nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de tejidos conjuntivos circundantes en un sitio cerca del trocánter exactamente distal con respecto al punto en el que el nervio del semitendinoso y del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. En el nervio se inserta una sutura de seda 7-0 con una mini-aguja de corte inverso, curvada 3/8, y la misma se liga de forma ajustada de manera que dentro de la ligadura se mantenga entre 1/3 y 1/2 dorsal del grosor del nervio. La herida se cierra con una sutura muscular simple (nailón 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular *vetbond*. Después de la cirugía, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula el nervio ciático. Después de la cirugía, los animales se pesan y se sitúan sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. El animal se valora en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración del fármaco y a las 1, 3 y 5 horas después de la administración del mismo para la pata trasera del animal. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

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

[1502] En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en las ratas. La cirugía se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄ – S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄ – L₆. El(los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L₅ (ó L₅ y L₆) se aísla(n) y se liga(n) de forma ajustada con una hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula(n) el(los) nervio(s) espinal(es). Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se les deja sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración de un Compuesto de piperidina, 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 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.

5 [1502] **Respuesta a estímulos mecánicos como valoración de la hiperalgesia mecánica:** para valorar la hiperalgesia mecánica se puede usar el ensayo de presión sobre la pata. Para este ensayo, se determinan umbrales de retirada de la pata (PWT) trasera con respecto a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) tal como se describe en "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", de C. Stein, *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se puede aplicar a la pata trasera se fija en 250 g y el criterio de valoración se toma como la retirada completa de la pata. El PWT se determina una vez para cada rata en cada instante de tiempo y o bien se somete a prueba únicamente la pata afectada (ipsilateral), o bien se somete a prueba la pata tanto ipsilateral como contralateral (no lesionada).

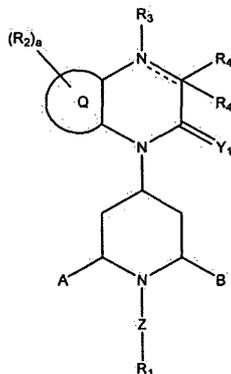
15 [1504] **Respuesta a estímulos térmicos como valoración de la hiperalgesia térmica:** para valorar la hiperalgesia térmica se puede usar la prueba plantar. Para esta prueba, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera con respecto a un estímulo térmico nocivo con el uso de un aparato 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 fija a 32 segundos para evitar dañar tejidos, y toda retirada inducida de la pata con respecto a la fuente de calor se toma como criterio de valoración. Se determinan tres latencias en cada instante de tiempo y las mismas se promedian. O bien se somete a prueba únicamente la pata afectada (ipsilateral), o bien se somete a prueba la pata tanto ipsilateral como contralateral (no lesionada).

25 [1505] **Valoración de la alodinia táctil:** para valorar la alodinia táctil, se alojan ratas 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 ensayos con cada filamento, espaciándose cada ensayo 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 [1506] 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.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos según la Fórmula (II):



5

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde:

Y₁ es O;

10

Q se selecciona de heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) o benzo fusionado; cada R₂ se selecciona independientemente de:

15

- (a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₃H, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃, o -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); o
- (b) -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -alcoxi (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), -bicicloalquilo (C₆-C₁₄), -tricicloalquilo (C₈-C₂₀), -cicloalquenilo (C₅-C₁₀), -bicicloalquenilo (C₇-C₁₄), -tricicloalquenilo (C₈-C₂₀), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o
- (c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo (C₁₄), o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

20

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

la línea de trazos en el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea de trazos indica la presencia de un enlace, entonces R₃ y un R₄ están ausentes;

25

R₃ se selecciona de:

30

- (a) -H; o
- (b) -alquilo (C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi (C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂; o
- (c) -cicloalquilo (C₃-C₇) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alquilo (C₁-C₄), -alcoxi (C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

cada R₄ se selecciona independientemente de:

35

- (a) -H; o
- (b) -halo, -CN, o -NO₂; o
- (c) -X, -alquil (C₁-C₆)-X, -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-X, o -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-alquil (C₁-C₆)-X; o
- (d) -C(=Y)CN, -C(=Y)X, -C(=Y)T₃, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT₃, -C(=Y)N(T₁)(T₂), -C(=Y)N(R₉)CN, -C(=Y)N(R₉)X, -C(=Y)N(R₉)YH, -C(=Y)N(R₉)YX, -C(=Y)N(R₉)YCH₂X, -C(=Y)N(R₉)YCH₂CH₂X, o -C(=Y)N(R₉)S(=O)₂T₃; o
- (e) -N(R₉)X, -N(R₉)-CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂X, -N(R₉)CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(R₉)-CH₂CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=Y)T₃, -N(T₃)C(=Y)YT₃, -N(T₃)C(=Y)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃, o -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); o
- (f) -CH₂YH, o -CH₂CH₂YH; o
- (g) -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -S(=O)X, o -S(=O)₂X;

45

X es:

50

- (a) -H, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -alcoxi (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), -bicicloalquilo (C₆-C₁₄), -tricicloalquilo (C₈-C₂₀), -cicloalquenilo (C₅-C₁₀), -bicicloalquenilo (C₇-C₁₄), -tricicloalquenilo (C₈-C₂₀), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o

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

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

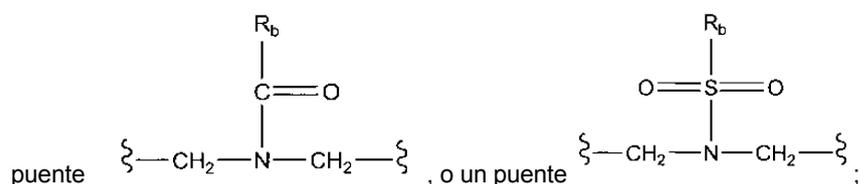
5 A y B se seleccionan independientemente de:

(a) -H, -CN, -C(=O)OT₃, o -C(=O)N(T)₁(T₂); o

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

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

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



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

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

25 R_b se selecciona de:

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

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

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

35 cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);

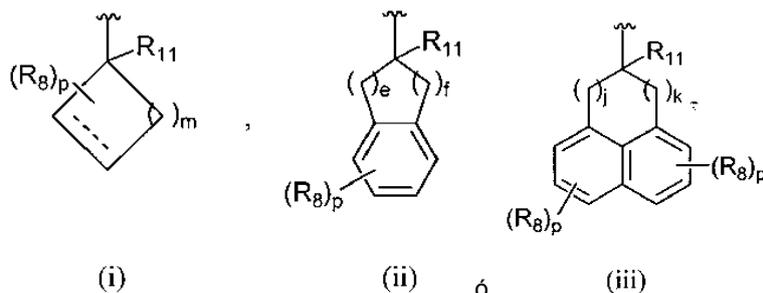
Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁]_n-, en donde h es 0 ó 1; o -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-,

cada R₁ se selecciona independientemente de:

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

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicycloalquilo(C₆-C₁₄), -tricycloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicycloalqueno(C₇-C₁₄), -tricycloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicycloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o

(c)



o
(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R₇; o

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

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

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

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

cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), -alquil(C₁-C₆)COOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O=S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)alquil(C₁-C₆)COOR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

cada R₉ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalquenilo(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

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

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

en caso contrario, cuando Z es -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

cada R₁₂ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);

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

e y f son cada uno de ellos un entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, ó 5 con la condición de que 2 ≤ (e + f) ≤ 5;

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

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

cada T₁, T₂, y T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el cual cualquier átomo de carbono de -alquilo(C₁-C₁₀), excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al cual está fijado T₁, T₂, o T₃, se sustituye independientemente por O, S, o N(R₆), o T₁ y T₂ pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual están unidos T₁ y T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono de dicho anillo de 5 a 8 miembros se sustituye independientemente por O, S, o N(R₆);

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

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

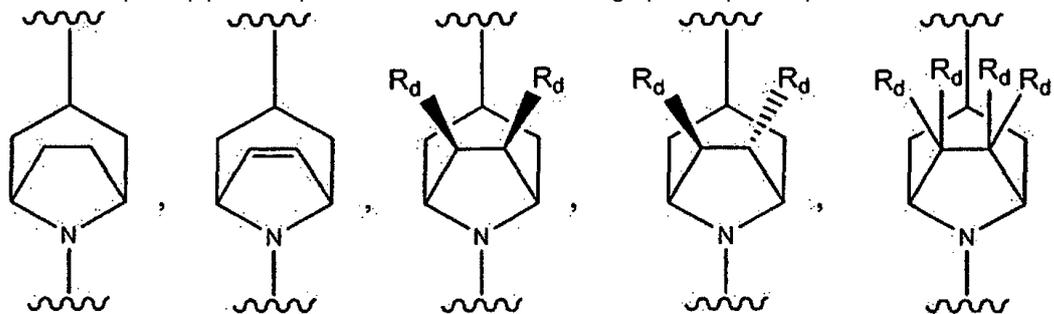
en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo compuesto por sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, y/o tautómero farmacéuticamente aceptables.

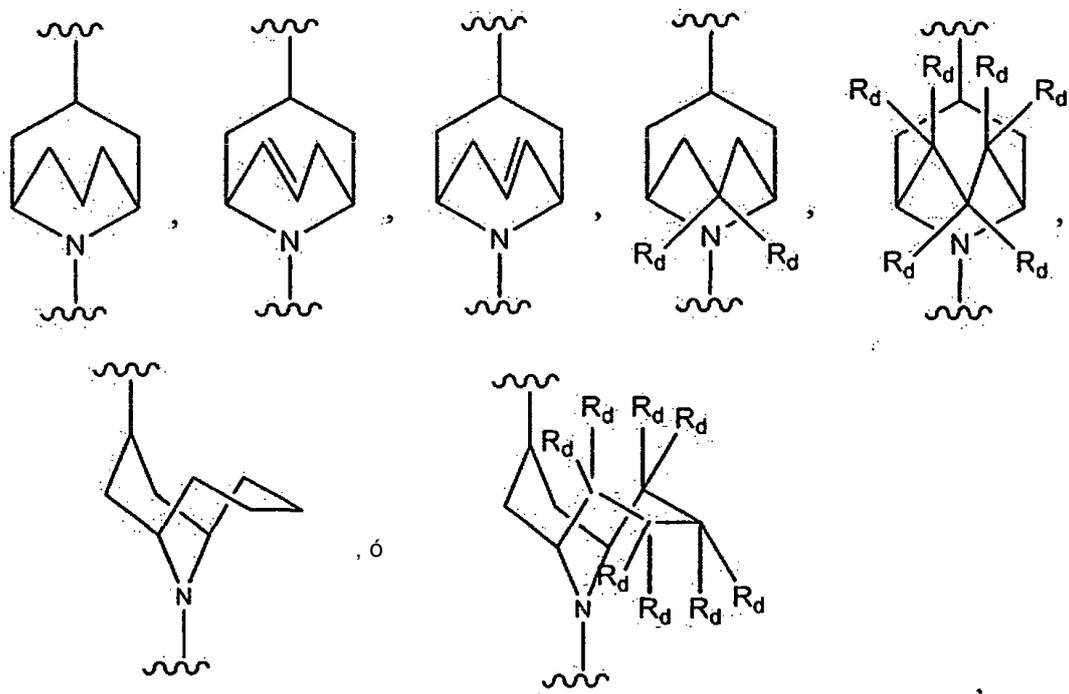
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la línea de trazos está presente, un R₄ está presente, y R₃ está ausente.
3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que Q se selecciona de entre benzo, piridino, pirimidino, piracino, y piridacino, y preferentemente Q se selecciona de entre benzo y piridino, en donde preferentemente las posiciones 2 y 3 del piridino están fusionadas con el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, y más preferentemente Q es benzo.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que a es 0.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada R₄ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=Y)YX, en donde preferentemente cada Y es O y preferentemente X es -H o -alquilo(C₁-C₆); o

(b) $-N(R_9)X$, en donde preferentemente X es -alquilo(C_1-C_6) sustituido con un grupo R_8 , -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) sustituido con un grupo R_8 , -fenilo sustituido con un grupo R_7 , o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) sustituido con un grupo R_7 .

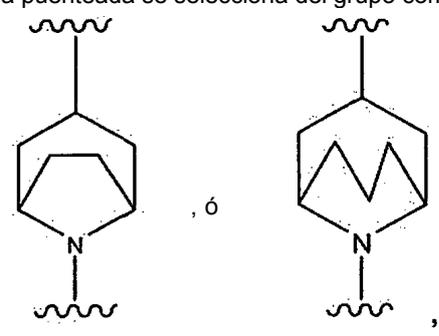
- 5
6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que cada R_7 ó R_8 es $-C(=O)OR_9$, en donde preferentemente cada R_9 es -H.
- 10
7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R_4 es $-C(=O)OX$ y preferentemente R_4 es $-C(=O)OH$.
- 15
8. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R_4 es $-N(H)X$, en donde X es un -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) sustituido con un grupo R_8 , en donde R_8 es $-C(=O)OR_9$ y preferentemente R_8 es $-C(=O)OH$ y preferentemente R_8 está fijado a X en una posición del anillo o bien orto o bien meta con respecto a punto de fijación de X al N de $-N(H)X$.
- 20
9. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R_4 es $-N(H)X$, en donde X es -alquilo(C_1-C_6) sustituido con un grupo R_8 , en donde R_8 es $-C(=O)OR_9$ y preferentemente R_8 es $-C(=O)OH$.
- 25
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que por lo menos un R_4 es -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-X, en donde X es fenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R_7 , en donde preferentemente R_7 es $-C(=O)OR_9$, en donde preferentemente R_9 es -H y más preferentemente R_7 es $-C(=O)OR_9$ y aún más preferentemente R_7 está fijado a X en una posición del anillo o bien orto o bien meta con respecto a punto de fijación de X al -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) del -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-X.
- 30
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que por lo menos un R_4 es -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-alquil(C_1-C_6)-X, en donde X es fenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R_7 , en donde preferentemente R_7 es $-C(=O)OR_9$, en donde preferentemente R_9 es -H y más preferentemente el grupo $-C(=O)OR_9$ está fijado al fenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) en una posición del anillo o bien orto o bien meta con respecto al punto de fijación del fenilo o -heteroarilo(5 ó 6 miembros) al alquilo(C_1-C_6) del -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-alquil(C_1-C_6)-X.
- 35
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada R_4 se selecciona independientemente de X, en donde por lo menos un X es -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con $-C(=O)OR_9$ en donde preferentemente R_9 es -H, y más preferentemente el grupo $-C(=O)OR_9$ está fijado al -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) en una posición del anillo o bien orto o bien meta con respecto al punto de fijación del -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) al anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado con el grupo Q.
- 40
13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que por lo menos un X es -tetrazolilo.
- 45
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que A y B se seleccionan independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_6) y preferentemente A y B son, cada uno de ellos, -H.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que A y B forman conjuntamente un puente de tal manera que la piperidina puenteada se selecciona del grupo compuesto por:





en donde cada R_d se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₄), -halo, o -C(halo)₃.

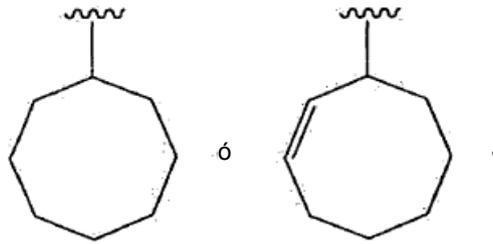
- 5 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15, en donde A y B forman conjuntamente un puente de tal manera que la piperidina puentada se selecciona del grupo compuesto por:



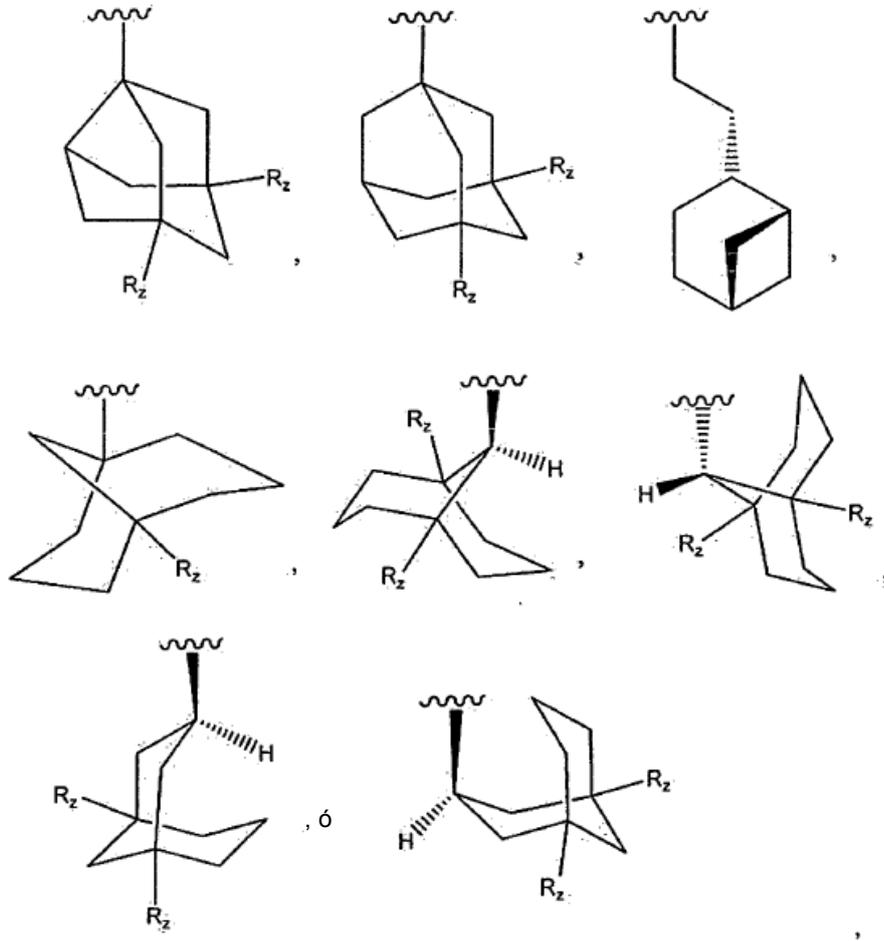
- 10 y en donde preferentemente el anillo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, que está fusionado al grupo Q está en la configuración *endo* con respecto al puente A-B de la piperidina puentada.

- 15 17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que h es 0 y R_1 es -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -cicloalqueno(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), o -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y preferentemente R_1 es -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -cicloalqueno(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), o -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente.

- 20 18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que h es 0 y R_1 se selecciona del grupo compuesto por:



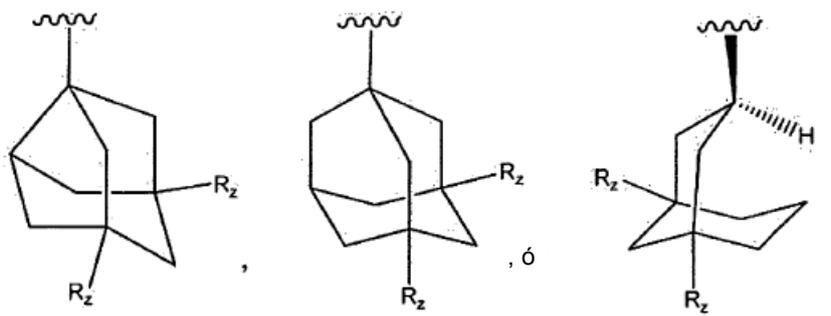
19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que h es 0 y R_1 se selecciona del grupo compuesto por:



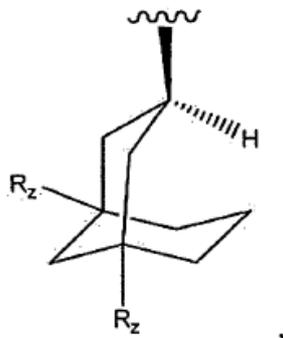
5

en donde cada R_2 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₄), -OH, y -CN y preferentemente cada R_2 se selecciona independientemente de -H y -CH₃ y en donde más preferentemente h es 0 y R_1 se selecciona del grupo compuesto por:

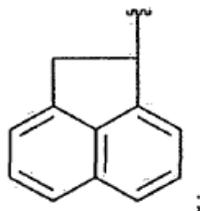
10



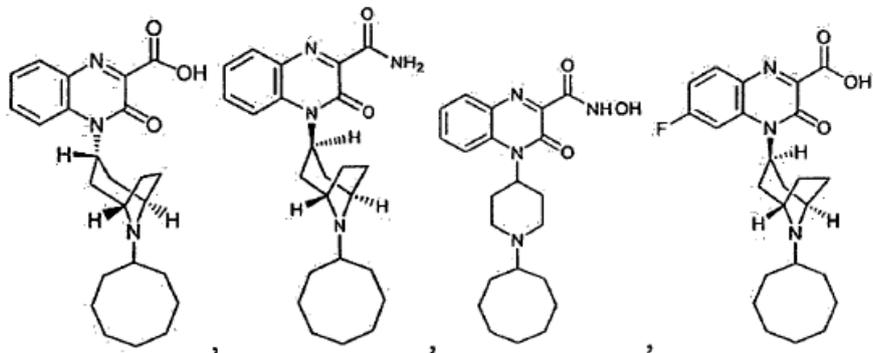
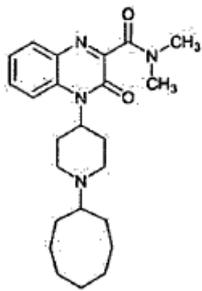
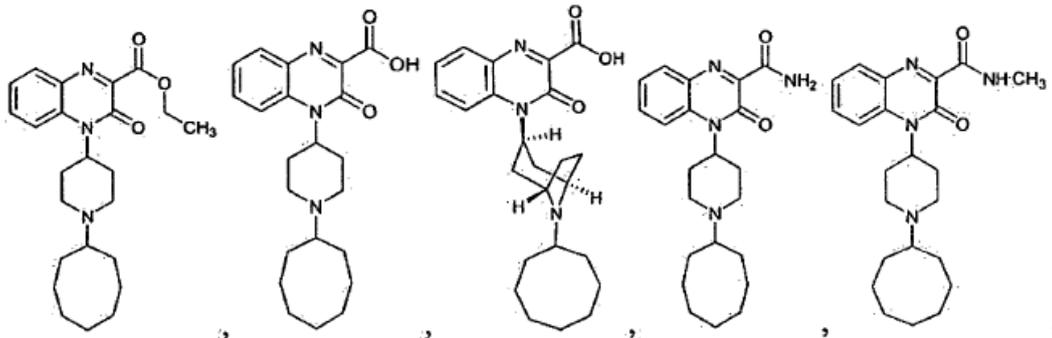
en donde cada R_z se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₄), -OH, y -CN y preferentemente cada R_z se selecciona independientemente de -H y -CH₃, y aún más preferentemente R_z es 0 y R_1 es:

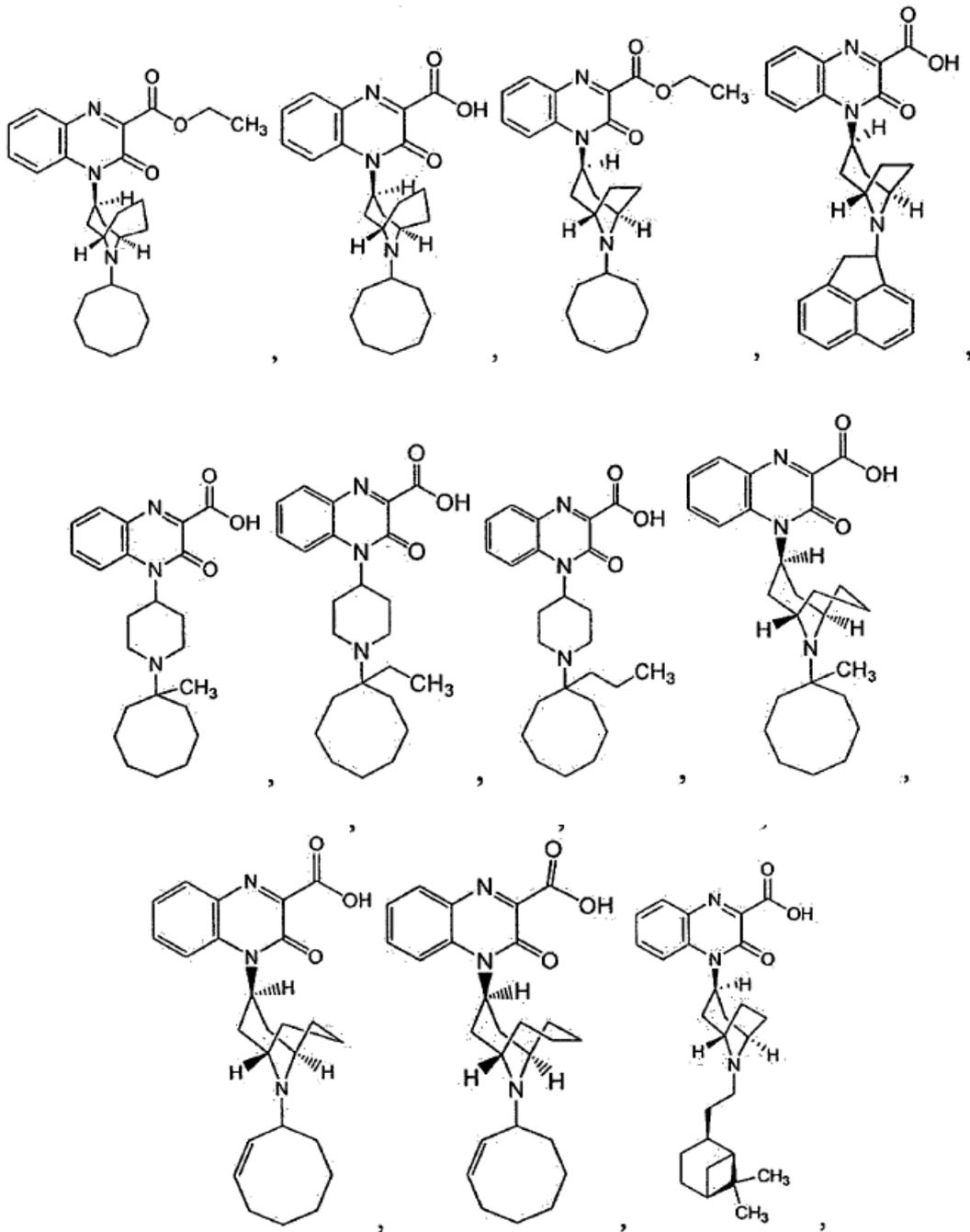


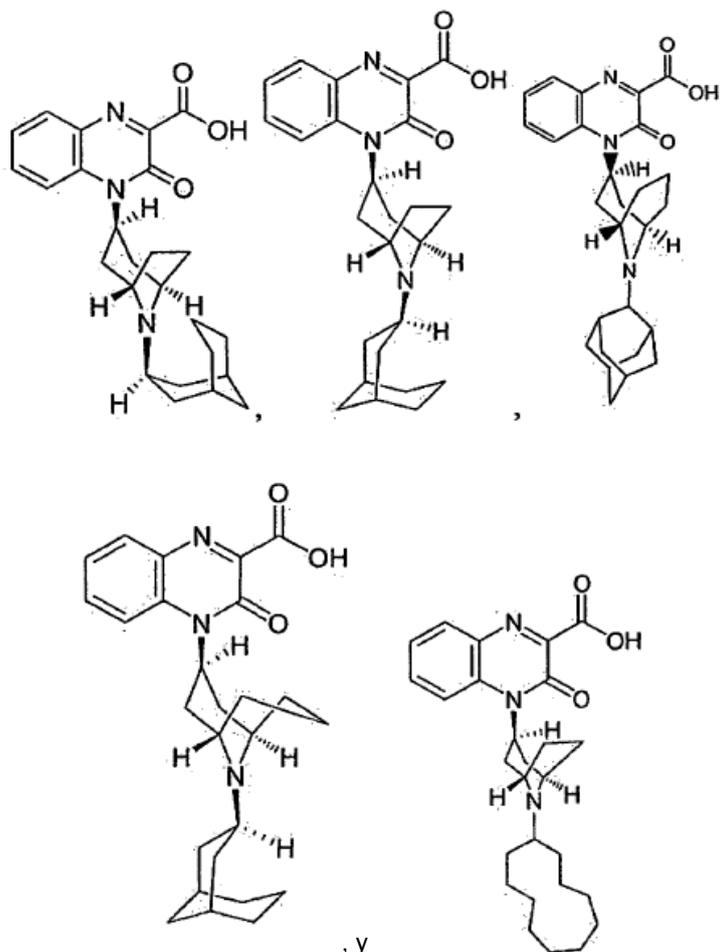
- 5 en donde cada R_z es -H.
20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_1 es -halo, preferentemente R_2 es -F.
- 10 21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 y 20, en el que el grupo R_1 está en la configuración *exo* con respecto al puente A-B de la piperidina puenteada.
22. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que -Z- R_1 se selecciona de:
- 15 (a) cicloalquilo(C₆-C₁₂), en donde preferentemente -Z- R_1 es cicloalquilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, o ciclododecilo; o
- (b) cicloalquenilo(C₅-C₁₂), en donde preferentemente -Z- R_1 es ciclohexenilo, cicloheptenilo, o ciclooctenilo; o
- 20 (c)



- 25 (d) cicloalquilo(C₆-C₁₂) opcionalmente sustituido por un -alquilo(C₁-C₄).
23. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo compuesto por

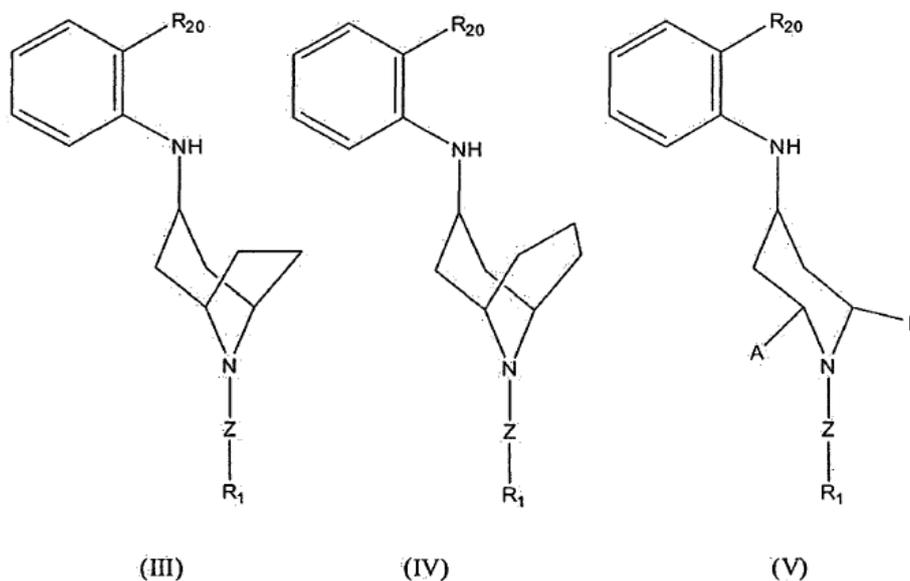






24. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.
- 5 25. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal HCl, una sal de sodio o una sal de potasio.
- 10 26. Composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 27. Uso de un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en la producción de un medicamento 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 en un animal, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.
- 20 28. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, 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 en un animal.
- 25 29. Kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.
30. Método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Compuesto según la Fórmula (III), (IV), o (V):



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 el puente de C₂ ó C₃ del anillo de piperidina puenteada de los compuestos de Fórmula (III) y (IV) puede estar no sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -halo y -C(halo)₃,

10 cada Y se selecciona independientemente de O o S,

A y B de la Fórmula (V) se seleccionan independientemente de:

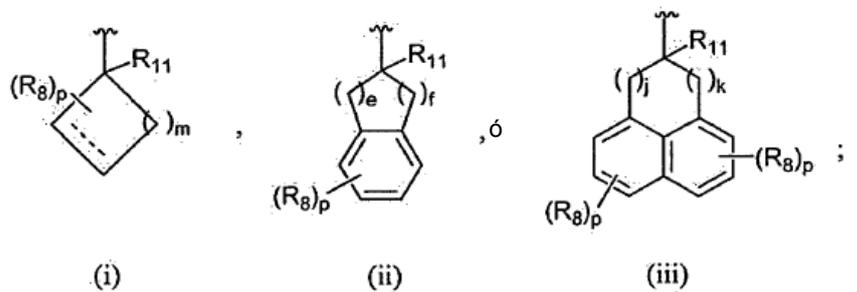
15 (a) -H, -CN, -C(=O)OT₃, o -C(=O)N(T)₁(T₂); o
 (b) -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), o -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉, y -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), ó 1, 2 ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

20 Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁]_h, en donde h es 0 ó 1; o -[alqueno(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁] o -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-;

R₁ se selecciona de

25 (a) -alquilo(C₁-C₁₀), en donde el alquilo(C₁-C₁₀) se selecciona del grupo compuesto por n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo, y -n-decilo, -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo, y 3,3-dimetilheptilo -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), en donde el -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) se selecciona de -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -coumarinilo, -indolilo, -indolizinilo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4H-quinolicinilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalacínilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, -β-carbolínilo, -indolinilo, -isoindolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, y pirrolopirrolilo cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o

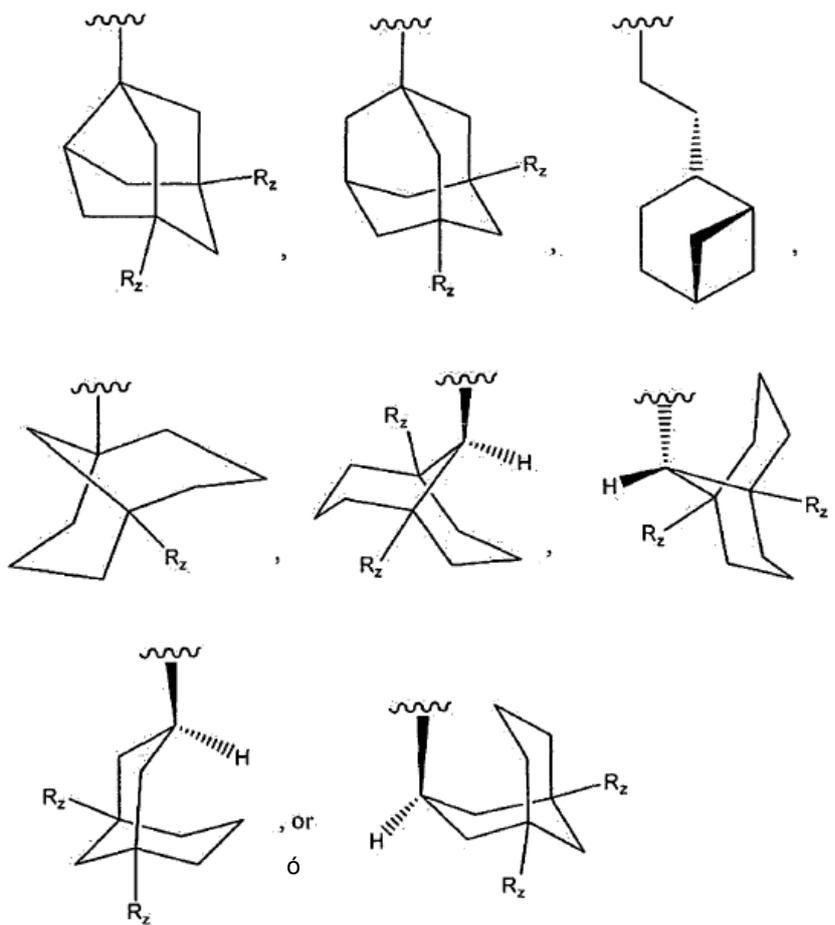
40 (b)



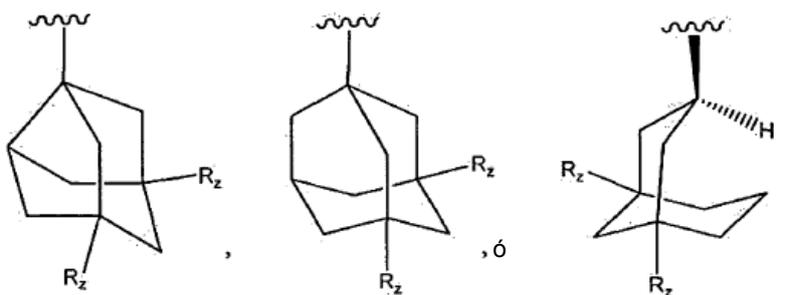
o

- 5 -Z-R₁ es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono 3 del propilo con -CN, -C(=O)N(R₆)₂, -C(=O)OV₁, o -tetrazolilo; o
- Z-R₁ es -alquilo(C₁-C₄) sustituido con tetrazolilo;
- 10 cada R₆ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), o -cicloalquilo(C₃-C₇), o dos grupos R₆ fijados al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, en donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido por O, S, o N(T₃);
- 15 cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), -alquil(C₁-C₆)COOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₆), -N(R₉)alquil(C₁-C₆)COOR₉, -C(=O)-C(=O)OR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₆)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -N(alquil(C₁-C₆)-C(=O)OR₉)₂, -C(=O)R₉, -C(=O)-C(=O)OR₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;
- 20 cada R₉ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);
- si h es 0, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) en donde el alquilo(C₁-C₄) se selecciona del grupo compuesto por -etilo, -n-propilo, y n-butilo, -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, y -tert-butilo el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;
- 25 si h es 1, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;
- en caso contrario, cuando Z es -alquil(C₁-C₁₀)-NR₆C(=Y)-, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;
- 30 cada R₁₂ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C₁-C₄);
- R₂₀ se selecciona de NO₂ o NH₂,
- m es un entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 u 11;
- e y f son cada uno de ellos un entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, ó 5 con la condición de que 2 ≤ (e + f) ≤ 5;
- 35 j y k son cada uno de ellos un entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4 con la condición de que 1 ≤ (j + k) ≤ 4, y en donde (j+k) ≠ 1;
- cada p es un entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 40 cada T₁, T₂, y T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el cual cualquier átomo de carbono de -alquilo(C₁-C₁₀), excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al cual está fijado T₁, T₂, o T₃, se sustituye independientemente por O, S, o N(R₆), o T₁ y T₂ pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual están unidos T₁ y T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono de dicho anillo de 5 a 8 miembros se sustituye independientemente por O, S, o N(R₆);
- 45 cada V₁ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -fenilo, o -bencilo; y
- cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo compuesto por sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y/o tautómero farmacéuticamente aceptables, y en donde el compuesto no es (R)-N-[1-(5-fluoro-acenaften-1-il)-piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina, y en donde los compuestos no son (R)-N-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina.
- 50

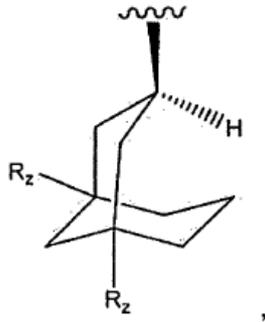
32. Compuesto según la reivindicación 31, en el que h es 0 y R₁ es -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -cicloalqueno(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), o -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y preferentemente R₁ es -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -cicloalqueno(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), o -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), cada uno de los cuales está no sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.
33. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 31 y 32, en el que h es 0 y R₁ se selecciona del grupo compuesto por:



en donde cada R₂ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₄), -OH, y -CN y preferentemente cada R₂ se selecciona independientemente de -H y -CH₃ y preferentemente h es 0 y R₁ se selecciona del grupo compuesto por:



en donde cada R₂ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₄), -OH, y -CN y preferentemente cada R₂ se selecciona independientemente de -H y -CH₃ y más preferentemente h es 0 y R₁ es:

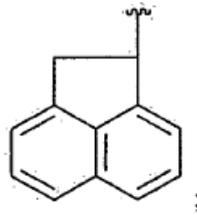


en donde cada R_2 es -H.

34. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 ó 32, en el que $-Z-R_1$ se selecciona de:

5

- (a) ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, o ciclododecilo
- (b) ciclohexenilo o cicloheptenilo o
- (c)



10

- o
- (d) cicloundecilo.

35. Compuesto según la reivindicación 33, en el que el compuesto se selecciona de

