

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 631**

51 Int. Cl.:

A61K 31/498 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011 PCT/IB2011/003132**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO2012085648**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11811125 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2654751**

54 Título: **Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.12.2010 US 201061426447 P
31.10.2011 US 201161553699 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TADESSE, DAWIT;
TAFESSE, LAYKEA y
ZHOU, XIAOMING

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 613 631 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo y usos de los mismos

5 **1. Campo**

La descripción se refiere a compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y procedimientos para tratar o prevenir una dolencia, por ejemplo, un dolor.

10

2. Antecedentes

El dolor crónico es un factor importante que contribuye a la discapacidad y es causa de mucho sufrimiento. El tratamiento con éxito del dolor agudo y crónico es un objetivo primordial del médico, prefiriéndose para ello los analgésicos opioides.

15

Desde hace tiempo se conocen tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC), teniendo cada clase subtipos de receptores. Estas clases de receptores son conocidas como μ , κ y δ . Dado que los opiáceos tienen una alta afinidad por estos receptores a la vez que no son endógenos para el organismo, se han realizado investigaciones con el fin de identificar y aislar los ligandos endógenos a estos receptores. Estos ligandos fueron identificados como endorfinas, dinorfinas y encefalinas, respectivamente.

20

La experimentación llevó finalmente a la identificación de un ADNc que codifica un receptor de tipo receptor de opioide (ORL-1) con un alto grado de homología con las clases de receptores conocidas. El receptor ORL-1 se clasificó como un receptor de opioides basándose sólo en fundamentos estructurales, ya que el receptor no mostró homología farmacológica. Inicialmente se demostró que los ligandos no selectivos que tiene una alta afinidad por los receptores μ , κ y δ tenían baja afinidad por el receptor ORL-1. Esta característica, junto con el hecho de que todavía no se había descubierto un ligando endógeno, llevó al término "receptor huérfano". Véase, por ejemplo, Henderson y col., "The orphan opioid receptor and its endogenous ligand - nociceptine/orphanin FQ", *Trends Pharmacol. Sci.* **18(8)**:293-300 (1997).

25

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

35

El descubrimiento del receptor ORL-1 ofrece la oportunidad de descubrir fármacos para nuevos compuestos que pueden administrarse para el manejo del dolor u otros síndromes modulados por este receptor.

Las publicaciones PCT internacionales n° WO-99/46.260, WO-99/50.254, WO-01/90.102, WO-2005/028.451, WO-2003/062.234 y la solicitud de patente de EE.UU. n° 2005/0.256.000, respectivamente, describen quinoxalinas o derivados de las mismas como (i) inhibidores de proteína-cinasa C, (ii) inhibidores de la serina-proteasa, (iii) herbicidas, (iv) agonistas de receptores de acetilcolina M2, (v) medicamentos para enfermedades que afectan a la poli(ADP-ribosa) polimerasa y (vi) agentes de protección de plantas.

40

La publicación de Baudy y col., "Prodrugs of Perzinfotel with Improved Oral Bioavailability", *J. Med. Chem.* **52**:771-778 (2009), describe derivados de profármacos del perzinfotel para aumentar la baja biodisponibilidad oral.

45

El documento WO-2008/089.201-A2 describe compuestos de piperidina sustituidos heterocíclicos compuestos y su uso para el tratamiento o prevención de una dolencia, tal como el dolor, que comprende la administración a un animal con necesidad de la misma de una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina sustituido heterocíclico.

50

El documento WO-2010/010.458-A1 describe compuestos de piperidina con puente de tipo quinoxalina sustituidos y su uso para el tratamiento o prevención de una dolencia, tal como dolor. Los compuestos de piperidina con puente de tipo quinoxalina sustituidos comprenden un grupo de ácido 2-carboxílico.

55

El documento WO-2009/027.820-A2 describe compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos de fórmula (I) y (II) y su uso donde los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina de fórmula (I) entre otros comprenden un sustituyente =O o =S en la posición 2 del anillo de piperidina de tipo quinoxalina.

60 **3. Resumen**

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

En algunas realizaciones, dichos nuevos compuestos muestran actividad de agonista o actividad de agonista parcial en el receptor ORL-1. En otras realizaciones, dichos nuevos compuestos muestran actividad de agonista en el receptor ORL-1. En otras realizaciones, dichos nuevos compuestos muestran actividad de agonista parcial en el

65

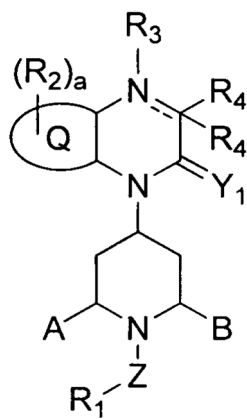
receptor ORL-1. En otras realizaciones más, dichos nuevos compuestos muestran actividad de antagonista en el receptor ORL-1.

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

30 Algunos nuevos compuestos de la descripción pueden usarse para tratar a un animal que sufre dolor crónico o agudo.

35 En otra realización de la descripción, se describen procedimientos para el tratamiento de dolor crónico o agudo en un animal por la administración de uno o más compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo a un animal que necesita dicho tratamiento. En algunas realizaciones, dichos nuevos compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tratan efectivamente el dolor crónico o agudo en el animal, a la vez que producen efectos secundarios menores o reducidos en comparación con los compuestos disponibles anteriormente.

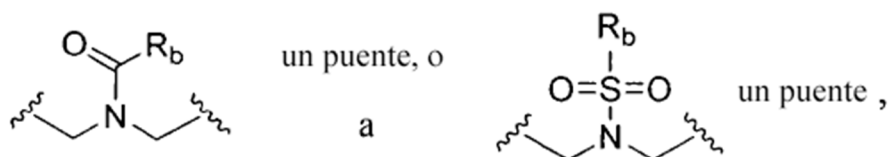
En la presente memoria descriptiva se desvelan los compuestos de Fórmula (I):



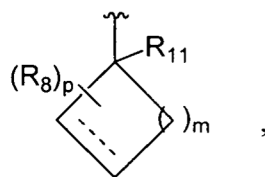
40 (I)
o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos donde:

45 Y₁ es O;
Q es benzo;
cada R₂ se selecciona independientemente de entre:
(a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -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 y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y
50 (b) -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₁-C₆)alcoxi, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₂₀)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalquenilo, -(C₇-C₁₄)bicicloalquenilo, -(C₈-C₂₀)tricicloalquenilo, -(heterociclo de 5 o

- 6 miembros)- y -(bicicloheterociclo de 7 a 10 miembros)-, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; y
- (c) -fenilo, -naftalenilo, $-(C_{14})$ arilo y -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;
- 5 a es un número entero seleccionado de entre 0, 1 y 2;
- la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q denota la presencia de un enlace, y cuando dicha línea discontinua está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace entonces uno de los dos grupos R_4 está ausente y R_3 está ausente;
- R_4 se selecciona de entre $-U_1-U_2-U_3-U_4-U_5-U_6-U_7-U_8$;
- 10 U es $-P(=O)(OR_9)([O]_xR_9)$;
- U_1, U_3, U_5 y U_7 se seleccionan independientemente de entre:
- (a) un enlace directo; y
- (b) $-(C_1-C_6)$ alquil-, $-(C_2-C_6)$ alquenil-, $-(C_6-C_{12})$ cicloalquil-, $-(C_6-C_{14})$ bicicloalquil-, $-(C_5-C_{14})$ cicloalquenil-, $-(C_7-C_{14})$ bicicloalquenil-, -fenil- y -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; y
- 15 (c) ausente;
- U_2, U_4 y U_6 son independientemente $-N(R_9)$ -, $-C(=Y)$ -, un enlace sencillo, o están ausentes;
- cada Y es independientemente O;
- A y B se seleccionan independientemente de entre:
- 20 (a) -H, -CN, $-C(=O)OT_3$ y $-C(=O)N(T_1)(T_2)$; y
- (b) $-(C_3-C_{12})$ cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ cicloalcoxi, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C)$ alquinilo y $-(C_1-C_6)$ alcoxi, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con:
- (1') 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, $-S(=O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(=O)OT_3$, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-N(R_6)C(=O)R_9$ y -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, o
- 25 (2') 1, 2 o 3 -halo seleccionados independientemente; o
- (c) A-B pueden formar conjuntamente un puente (C_2-C_6), que no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, $-(C_1-C_4)$ alquilo, -halo y $-C(halo)_3$, y conteniendo el puente opcionalmente $-HC=CH-$ o $-O-$ en el puente (C_2-C_6), donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q puede estar en la configuración *endo* o *exo* con respecto al puente A-B; o
- 30 (d) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$,



- 35 donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q puede estar en la configuración *endo* o *exo* con respecto al puente A-B;
- R_a es -H, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo, $-CH_2-C(=O)-R_c$, $-(CH_2)-C(=O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(=O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(=O)_2-N(R_c)_2$, R_c o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(=O)_2-R_c$;
- R_b se selecciona de entre:
- 40 (a) -H, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo, -(heterociclo de 3 a 7 miembros)-, $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)-(C_3-C_7)$ cicloalquilo y $-N(R_c)$ -(heterociclo de 3 a 7 miembros)-; y
- (b) -fenilo, -naftalenilo y -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; y
- (c) $-N(R_c)$ -fenilo, $-N(R_c)$ -naftalenilo, $-N(R_c)-(C_{14})$ arilo y $-N(R_c)$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;
- 45 cada R_c es independientemente -H o $-(C_1-C_4)$ alquilo;
- Z es $-(C_1-C_{10})$ alquilo opcionalmente sustituido por $R_{1|h}$ -, donde h es 0 o 1;
- cada R_1 se selecciona independientemente de entre:
- 50 (a) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alquenilo, $-(C_2-C_{10})$ alquinilo, $-O(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_6-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_8-C_{20})$ tricicloalquilo, $-(C_7-C_{14})$ bicicloalquenilo y -(heterociclo de 3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y
- (b)



- 5 cada R_6 es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, o -(C₃-C₇)cicloalquilo, o dos R_6 grupos unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el que uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros es sustituido opcionalmente por O, S o N(R_{12});
- 10 cada R_7 es independientemente -(C₁-C₄)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R_9), -N(R_9)₂, -N(R_9)OH, -N(R_9)S(=O)R₁₂, -N(R_9)S(=O)₂R₁₂, -N(R_9)C(=O)R₁₂, -N(R_9)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R_9)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;
- 15 cada R_8 es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -(C₂-C₆)alquinilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(C₁-C₆)alquil-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R_9), -N(R_9)(C₁-C₆)alquil-C(=O)OR₉-N(R_9)₂, -N(R_9)OH, -N(R_9)S(=O)R₁₂, -N(R_9)S(=O)₂R₁₂, -N(R_9)C(=O)R₁₂, -N(R_9)C(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -N(R_9)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;
- 20 cada R_9 es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueniilo, -fenilo, -bencilo, -CH₂-O-C(O)-fenilo, -CH₂-C(O)-O-fenilo, -CH₂-O-C(O)-O-fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂ o -CH₂(halo);
- 25 si h es 0, entonces R_{11} puede seleccionarse de entre -H, -CN, -C(=O)OR₉ y -C(=O)N(R_6)₂ o R_{11} puede ser -(C₁-C₄)alquilo que no está sustituido o está sustituido por -OH, -(C₁-C₄)alcoxi, -N(R_6)₂, -C(=O)OR₉ o -C(=O)N(R_6)₂;
- si h es 1, entonces cada R_{11} puede seleccionarse independientemente de entre -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉ y -C(=O)N(R_6)₂ y cada R_{11} puede seleccionarse independientemente de entre -(C₁-C₄)alquilo que no está sustituido o está sustituido por -OH, -(C₁-C₄)alcoxi, -N(R_6)₂, -C(=O)OR₉ o -C(=O)N(R_6)₂;
- 30 cada R_{12} es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;
- cada m es un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11;
- 35 cada e y f son cada uno un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5 siempre que $2 \leq (e + f) \leq 5$;
- cada j y k son cada uno un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4 siempre que $1 \leq (j + k) \leq 4$;
- 40 cada p es un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- x es el número entero 0 o 1 siempre que cuando la x de [O]_xR₉ es 0, entonces el R₉ de que [O]_xR₉ no es -H;
- 45 cada T₁, T₂ y T₃ es independientemente -H o -(C₁-C₁₀)alquilo que no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y en que 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono de -(C₁-C₁₀)alquilo seleccionados independientemente excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T₁, T₂ o T₃ están sustituidos independientemente por O, S o N(R_6), 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 que están unidos T₁ y T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono seleccionados independientemente en dicho anillo de 5 a 8 miembros están sustituidos independientemente por O, S o N(R_6);
- 50 cada V₁ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -fenilo o -bencilo; y
- cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.
- 55 Un compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (un "compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo") y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero es útil, por ejemplo, como analgésico, antiinflamatorio, diurético, agente anestésico, agente neuroprotector, antihipertensivo, agente ansiolítico, agente para el control del apetito, regulador de la audición, antitumor, 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 pérdida de memoria debida a enfermedad de Alzheimer y/u otras demencias, antiepiléptico, anticonvulsivo, agente para tratar la abstinencia del alcohol, agente para tratar la abstinencia de droga o drogas adictivas, agente para controlar el equilibrio de agua, agente para controlar la excreción de sodio y/o agente para controlar el o los trastornos de

hipertensión arterial.

5 Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo es útil para el tratamiento y/o la prevención de dolor, ansiedad, tos, diarrea, hipertensión arterial, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, consumo abusivo de fármacos, trastornos de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia o parkinsonismo (siendo cada uno una "dolencia") en un animal.

10 Se describen composiciones que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para el tratamiento o prevención de una dolencia en un animal.

15 Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo, por ejemplo, de Fórmula (I), también pueden usarse en la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una dolencia o para la prevención de una dolencia.

20 Se describen procedimientos *in vitro* para inhibir la función de receptor ORL-1 en una célula, que comprende la puesta en contacto de una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una función de receptor ORL-1 que inhibe una cantidad de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo. En realizaciones adicionales de la descripción, se describen procedimientos para activar la función de receptor ORL-1 en una célula, que comprende la puesta en contacto de una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una función de receptor ORL-1 que activa una cantidad de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo. En otra realización más, se describen procedimientos para preparar una composición, que comprende la etapa de mezcla de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

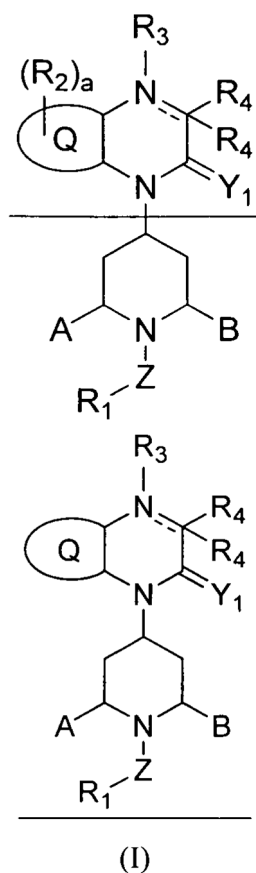
25 Una realización de la descripción se refiere a un kit que comprende un recipiente que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo.

30 Otra realización de la descripción proporciona nuevos productos intermedios para su uso en la preparación de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo.

4. Descripción detallada

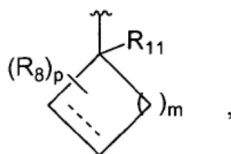
35 La invención incluye lo siguiente:

(1) Un compuesto de Fórmula (I):



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

- 5 Y₁ es O;
 Q es benzo;
 la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q denota la presencia de un enlace, y cuando dicha línea discontinua está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace entonces uno de los dos grupos R₄ está ausente y R₃ está ausente;
- 10 R₄ es -U₁-U₂-U₃-U₄-U₅-U₆-U₇-U;
 U es -P(=O)(OR₉)([O]_xR₉);
 U₁, U₃, U₅ y U₇ se seleccionan independientemente de entre:
 (a) un enlace sencillo; y
 (b) -(C₁-C₆)alquil-, -(C₂-C₆)alquénil- y -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; y
- 15 (c) ausente;
 U₂, U₄ y U₆ son independientemente -Y-, -N(R₉)-, -C(=Y)-, un enlace sencillo, o están ausentes;
 cada Y es independientemente O;
- 20 A-B forman conjuntamente un puente (C₂-C₆), que no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH-, -(C₁-C₄)alquilo-, -halo y -C(halo)₃ y conteniendo el puente opcionalmente -HC=CH- o -O- en el puente (C₂-C₆), donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q puede estar en la configuración *endo* o *exo* con respecto al puente A-B;
 Z es -[(C₁-C₁₀)alquilo opcionalmente sustituido por R₁]_h-, donde h es 0 o 1;
- 25 cada R₁ se selecciona independientemente de entre:
 -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo-, -(C₈-C₂₀)trícicloalquilo-, -(C₇-C₁₄)bicicloalquénilo-, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y
- (b)



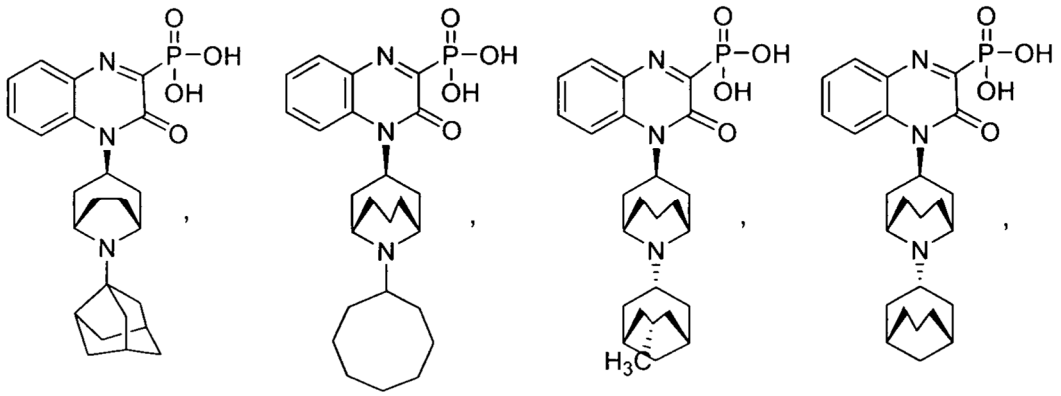
(i)

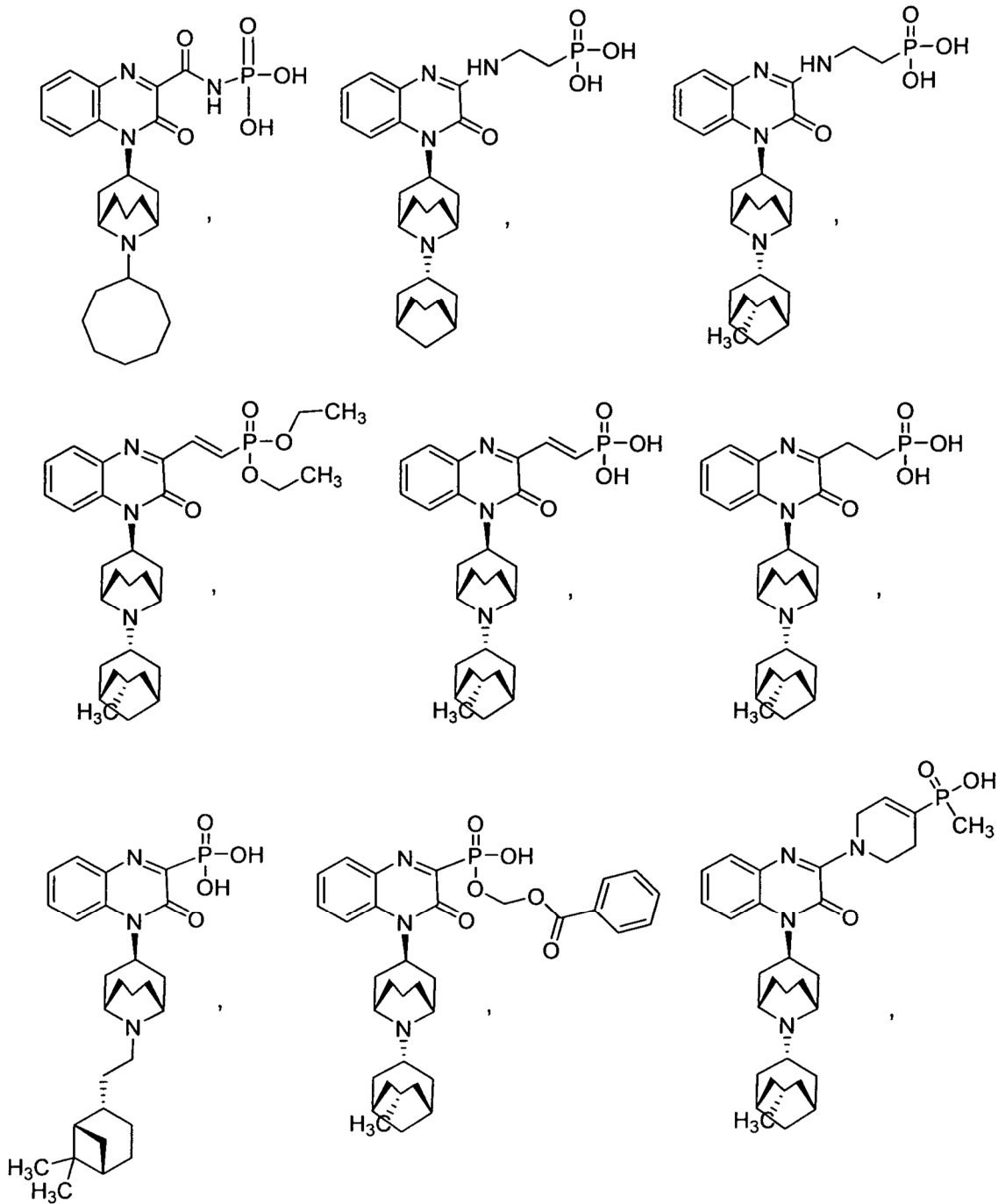
y

- 5 cada R_6 es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, o -(C₃-C₇)cicloalquilo, o dos R_6 grupos unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el que uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros es sustituido opcionalmente por O, S o N(R_{12});
- 10 cada R_7 es independientemente -(C₁-C₄)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R_9), -N(R_9)₂, -N(R_9)OH, -N(R_9)S(=O)R₁₂, -N(R_9)S(=O)₂R₁₂, -N(R_9)C(=O)R₁₂, -N(R_9)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R_9)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;
- 15 cada R_8 es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(C₁-C₆)alquil-C(=O)OR₉; -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R_9), -N(R_9)(C₁-C₆)alquil-C(=O)OR₉-N(R_9)₂, -N(R_9)OH, -N(R_9)S(=O)R₁₂, -N(R_9)S(=O)₂R₁₂, -N(R_9)C(=O)R₁₂, -N(R_9)C(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -N(R_9)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;
- 20 cada R_9 es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -fenilo, -bencilo, -CH₂-O-C(O)-fenilo, -CH₂-C(O)-O-fenilo, -CH₂-O-C(O)-O-fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂ o -CH₂(halo);
- si h es 0, entonces R_{11} puede seleccionarse de entre -H, -CN, -C(=O)OR₉ y -C(=O)N(R_6)₂ o R_{11} puede ser -(C₁-C₄)alquilo que está sin sustituir;
- 25 si h es 1, entonces cada R_{11} puede seleccionarse independientemente de entre -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉ y -C(=O)N(R_6)₂ y cada R_{11} puede seleccionarse independientemente de entre -(C₁-C₄)alquilo que está sin sustituir;
- cada R_{12} es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;
- 30 cada m es un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11;
- cada e y f son cada uno un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5 siempre que $2 \leq (e + f) \leq 5$;
- 35 cada j y k son cada uno un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4 siempre que $1 \leq (j + k) \leq 4$;
- cada p es un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- 40 x es el número entero 0 o 1 siempre que cuando la x de [O]_xR₉ es 0, entonces el R₉ de que [O]_xR₉ no es -H;
- cada T₁, T₂ y T₃ es independientemente -H o -(C₁-C₁₀)alquilo que no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y en que 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono de -(C₁-C₁₀)alquilo seleccionados independientemente excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T₁, T₂, o T₃ están sustituidos independientemente por O, S o N(R_6), 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 que están unidos T₁ y T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono seleccionados independientemente en dicho anillo de 5 a 8 miembros están sustituidos independientemente por O, S o N(R_6);
- 45 cada V₁ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -fenilo o -bencilo; y
- cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I. y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

(2) El compuesto del anterior (1) que es:

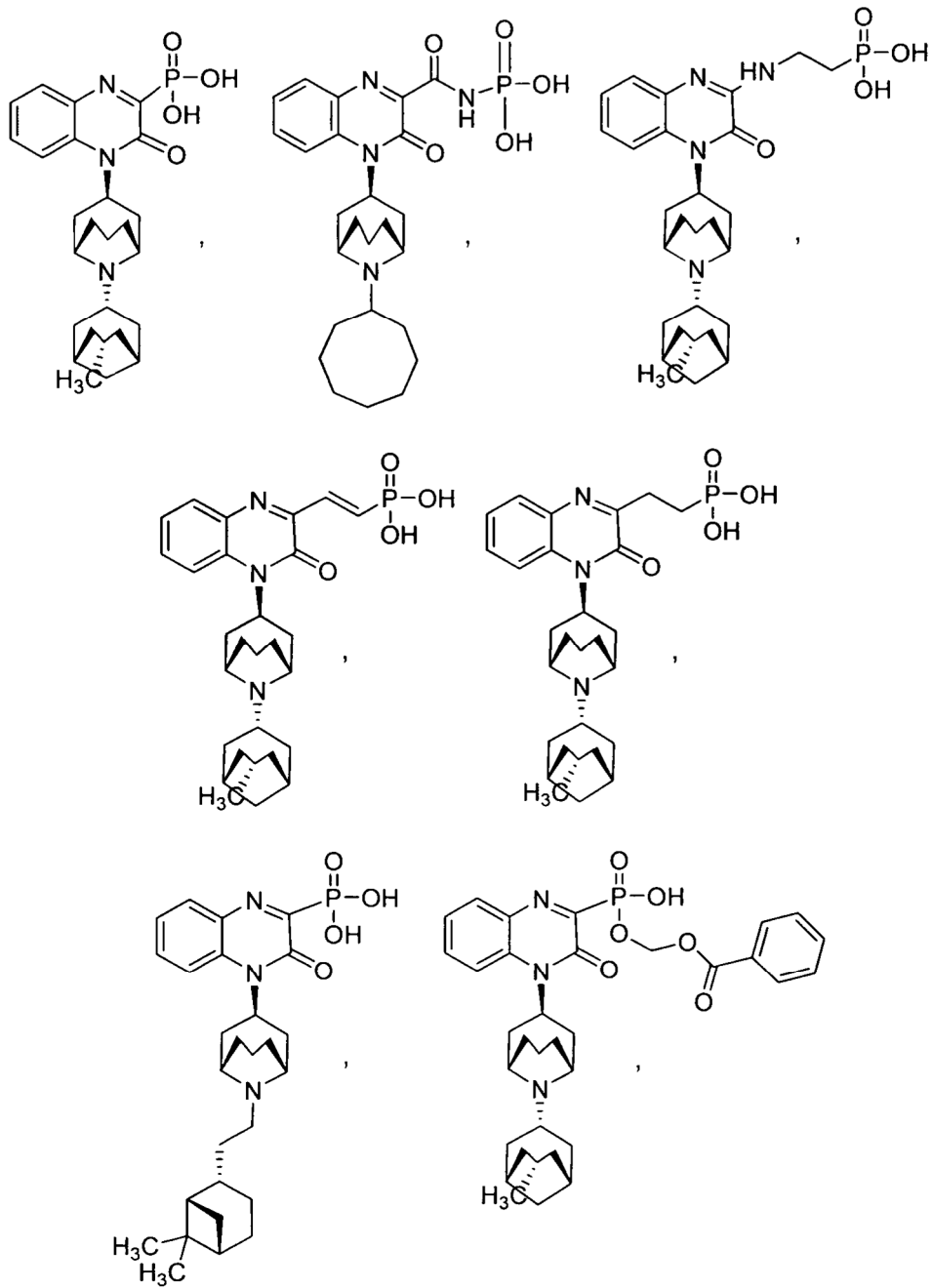
45





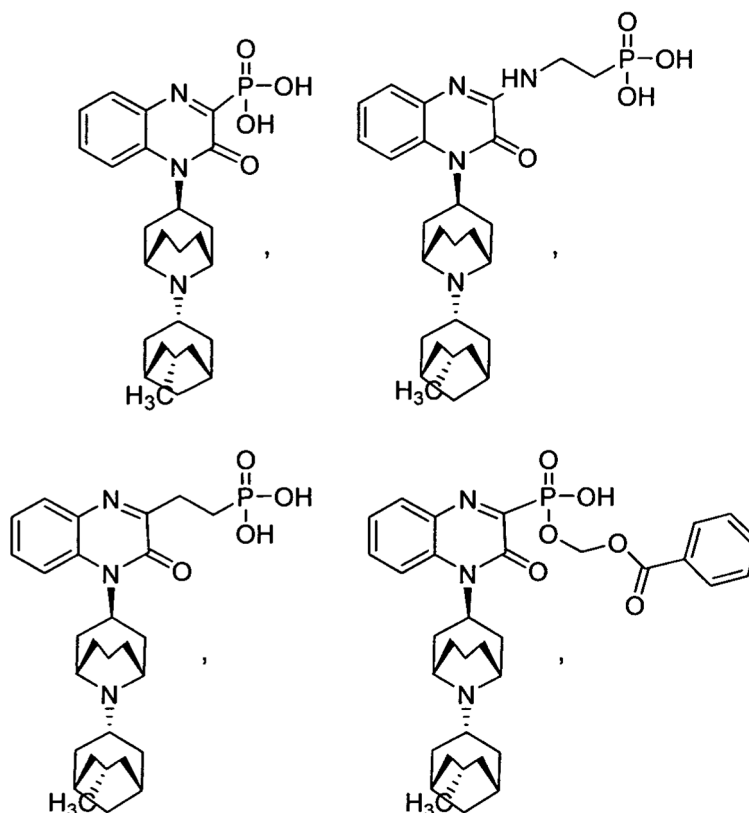
5 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica,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

(3) El compuesto del anterior (1) o (2) que es:



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

(4) El compuesto del anterior (1) a (3) que es:



- 5 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.
- (5) El compuesto de uno cualquiera de (1) anterior, donde
- 10 U₅, U₆ y U₇ están ausentes;
R₄ se selecciona independientemente de entre -U₁-U₂-U₃-U₄-U.
- (6) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) o (5), donde U es -P(=O)(OR₉)₂.
- 15 (7) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5) o (6), donde U₁ y U₃ son independientemente -(C₁-C₆)alquil- o -(C₂-C₆)alquenil-, que no está sustituido o está sustituido por 1 o 2 grupos R₇ seleccionados independientemente, un enlace sencillo, o están ausentes.
- (8) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (7), donde U₂ y U₄ son independientemente -N(R₉)-, -C(=Y)-, un enlace sencillo, o están ausentes.
- 20 (9) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (8) donde U es -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OCH₂CH₃)₂ o -P(=O)(OH)(O-CH₂-O-C(O)-fenilo).
- 25 (10) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (9), donde U₁ es un enlace y U₂, U₃ y U₄ están todos ausentes.
- (11) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5), (6) u (8), donde U₁ y U₃ son cada un enlace sencillo, U₂ es -C(O)- y U₄ es -NH-.
- 30 (12) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5), (6) u (8), donde U₁ y U₄ son cada un enlace sencillo, U₂ es -NH- y U₃ es -(C₁-C₆)alquil- que está sin sustituir, preferentemente -(C₁-C₂)alquil-.
- (13) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5), (6) u (8), donde U₂ es un enlace sencillo, U₃ y U₄ están todos ausentes y U₁ es -(C₁-C₆)alquil- que está sin sustituir, preferentemente -(C₁-C₂)alquil-.
- 35 (14) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5), (6) u (8), donde U₂ es un enlace sencillo, U₃ y U₄

están todos ausentes y U_1 es $-(C_2-C_6)$ alquenil- que está sin sustituir, preferentemente $-(C_2-C_3)$ alquenil-.

(15) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (14), donde U es $-P(=O)(OH)_2$.

5 (16) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (14), donde U es $-P(=O)(OH)(O-CH_2-O-C(O)-$ fenilo).

(17) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (14), donde U es $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$.

10 (18) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5) a (7), (9) o (13) a (17), donde U_1 es un $-($ heterociclo de 5 o 6 miembros)-.

(19) El compuesto del anterior (18), donde U_1 es tetrahidropiridinilo.

15 (20) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5), (10), o (15) a (18), donde

U_3, U_4, U_5, U_6 y U_7 están ausentes;

R_4 se selecciona de entre $-U_1-U_2-U$;

20 U_1 es $-\text{fenil}-$ o $-($ heterociclo de 5 o 6 miembros)-, que no está sustituido o está sustituido por 1 o 2 grupos R_7 seleccionados independientemente;

U_2 es $-N(R_9)-, -C(=Y)-$, un enlace sencillo, o está ausente.

25 (21) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5) a (8) o (10) a (20), donde U es $-P(=O)(OH)(CH_3), -P(=O)(OCH_2CH_3)(CH_3), -P(=O)(O-CH_2-O-C(O)-\text{fenil})(CH_3), -P(=O)(OH)(CH_2CH_3), -P(=O)(OCH_2CH_3)(CH_2CH_3),$ o $-P(=O)(O-CH_2-O-C(O)-\text{fenil})(CH_2CH_3)$.

30 (22) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (20), o (21), donde U_1 es $-($ heterociclo de 5 o 6 miembros)-, preferentemente $-($ heterociclo de 6 miembros)-, que no está sustituido o está sustituido por 1 o 2 grupos R_7 seleccionados independientemente y U_2 está ausente.

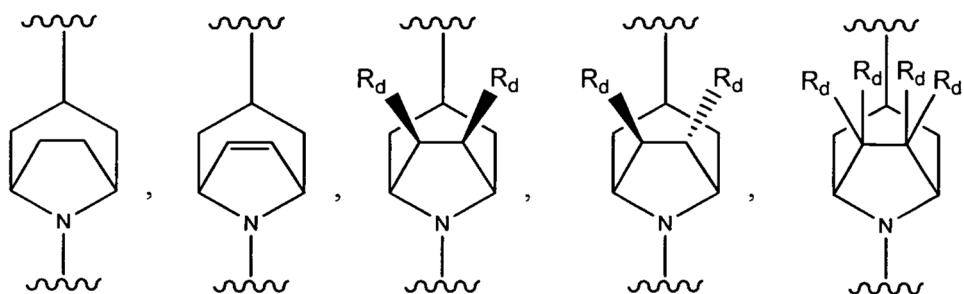
(23) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (20) a (22), donde U_1 es 1,4-piperidinilo, 1,4-[1,2,3,6-tetrahidropiridinilo], o 1,4-piperacinilo que no está sustituido o está sustituido por 1 o 2 grupos R_7 seleccionados independientemente y U_2 está ausente.

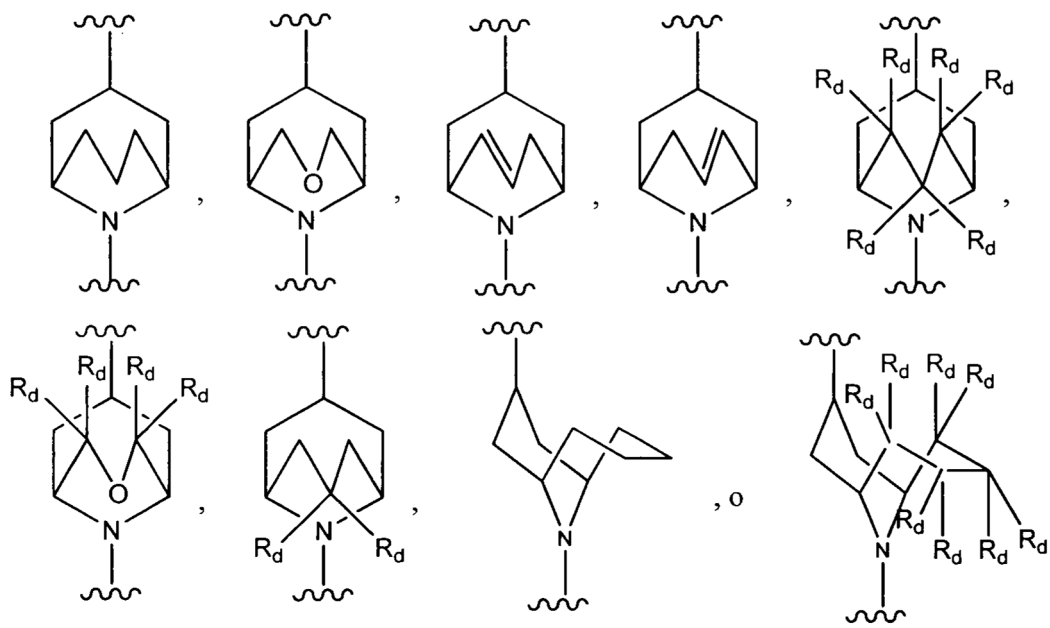
35 (24) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (20) a (23), donde U_1 es 1,4-piperidinilo, 1,4-[1,2,3,6-tetrahidropiridinilo], o 1,4-piperacinilo que está sin sustituir y U_2 está ausente.

(25) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (20), o (24), donde U es $-P(=O)(OH)(CH_3)$.

40 (26) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (20), o (25), donde U es $-P(=O)(OCH_2CH_3)(CH_3)$.

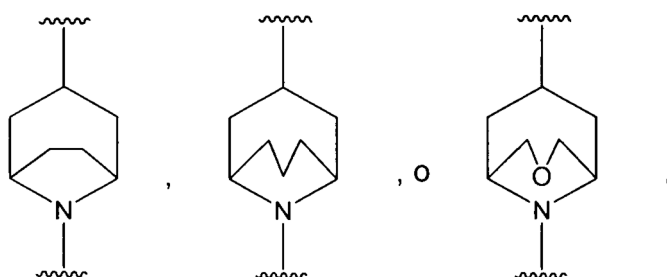
(27) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (26), donde A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



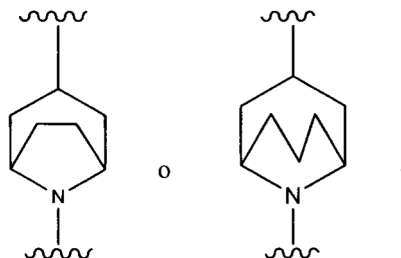


donde cada R_d es independientemente -H, $-(C_1-C_4)$ alquilo, -halo o $-C(\text{halo})_3$.

- 5 (28) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5) a (26), o (27), donde A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



- 10 (29) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5) a (26), (27), o (28), donde A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:

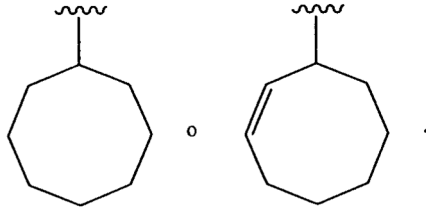


- 15 (30) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (26) o (27) a (29), donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está en la configuración *endo* con respecto al puente A-B de la piperidina con puente.

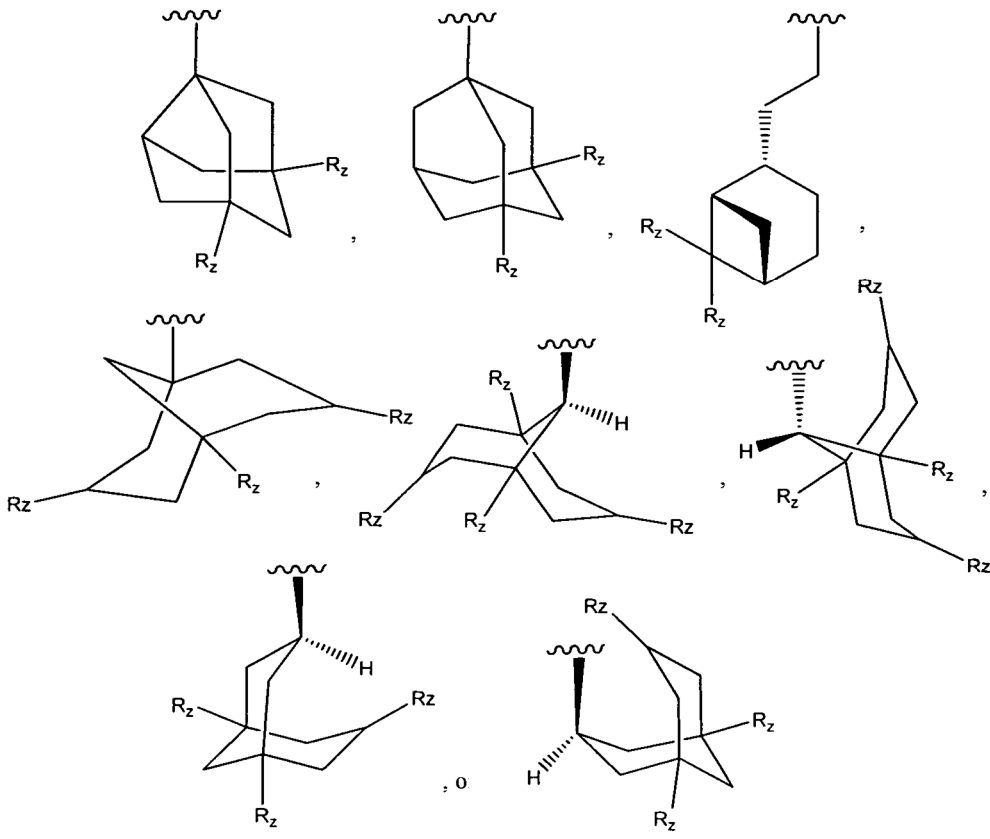
- 20 (31) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (30), donde h es 0 y R_1 es $-(C_3-C_{14})$ cicloalquilo, $-(C_3-C_{14})$ cicloalqueno, $-(C_6-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_7-C_{14})$ bicicloalqueno o $-(C_8-C_{20})$ tricicloalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R_8 seleccionados independientemente y

preferentemente R_1 es $-(C_3-C_{14})$ cicloalquilo, $-(C_3-C_{14})$ cicloalqueno, $-(C_5-C_{10})$ cicloalqueno, $-(C_6-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_7-C_{14})$ bicicloalqueno o $-(C_8-C_{20})$ tricicloalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R_8 seleccionados independientemente.

5 (32) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), 2 o (5) a (31), donde h es 0 y R_1 es:

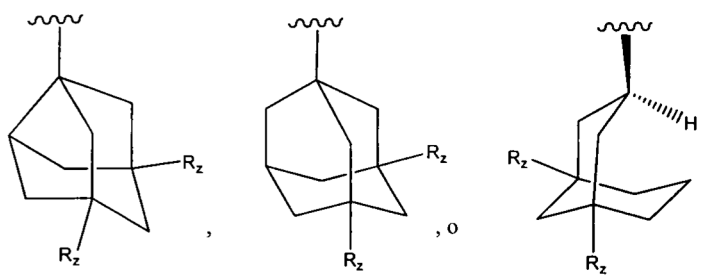


10 (33) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) o (5) a (31), donde $-Z-R_1$ es:



donde cada R_2 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_4)$ alquilo, $-OH$ o $-CN$ y preferentemente cada R_2 es independientemente $-H$ o $-CH_3$.

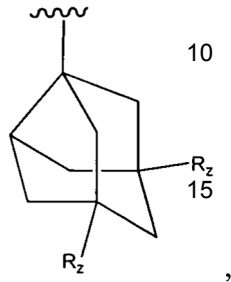
15 (34) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5) a (31), o (34) donde h es 0 y R_1 es:



donde cada R_z es independientemente -H, $-(C_1-C_4)$ alquilo, -OH o -CN y preferentemente cada R_z es independientemente -H o $-CH_3$.

5

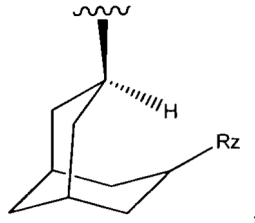
(35) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5) a (31), (33) o (34), donde h es 0 y R_1 es:



donde cada R_z es -H.

20

(36) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (5) a (31), o (33), donde h es 0 y R_1 es:



25 donde R_z es -H o $-CH_3$.

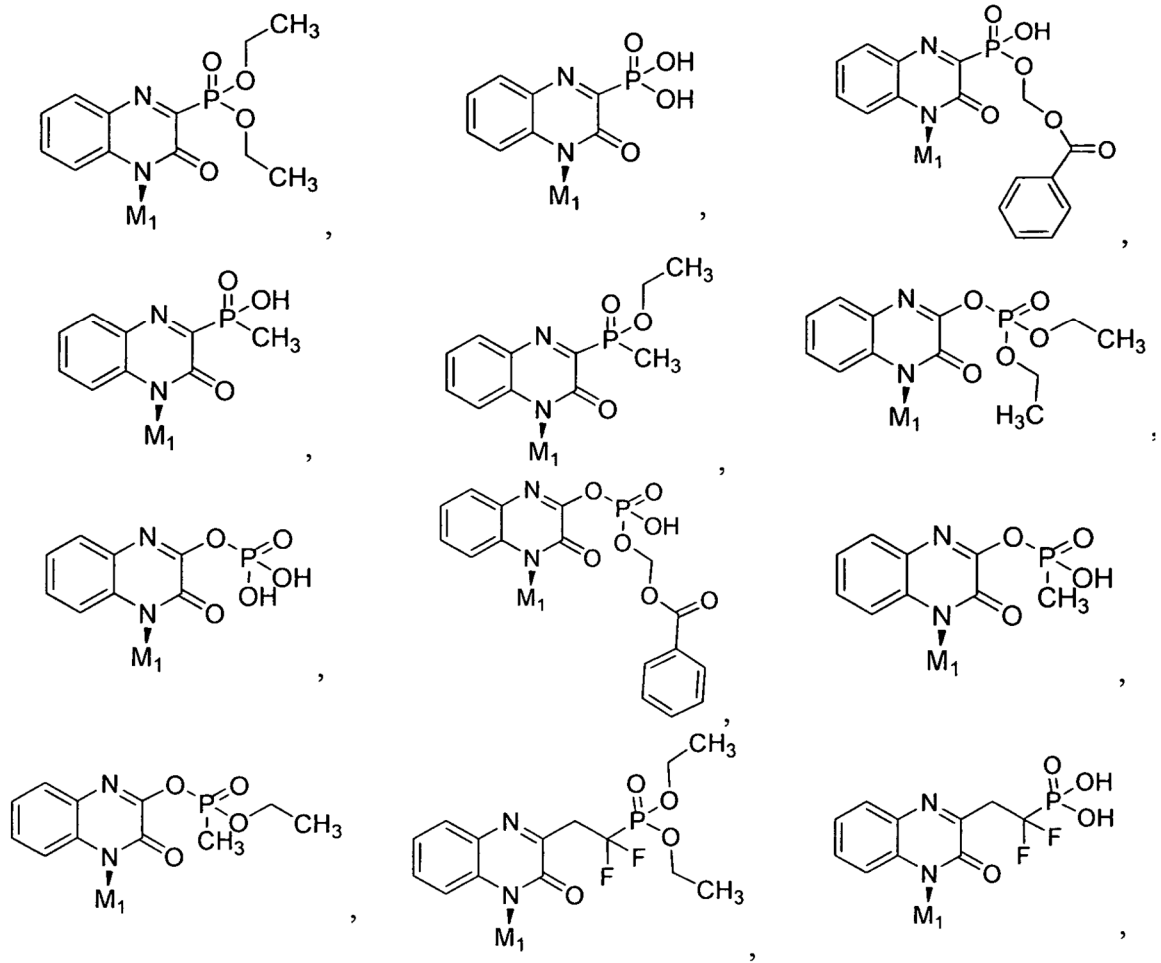
(37) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (4) a (26), (27) a (31), o (33) a (36), donde el grupo R_1 está en la configuración *exo* con respecto al puente A-B de la piperidina con puente.

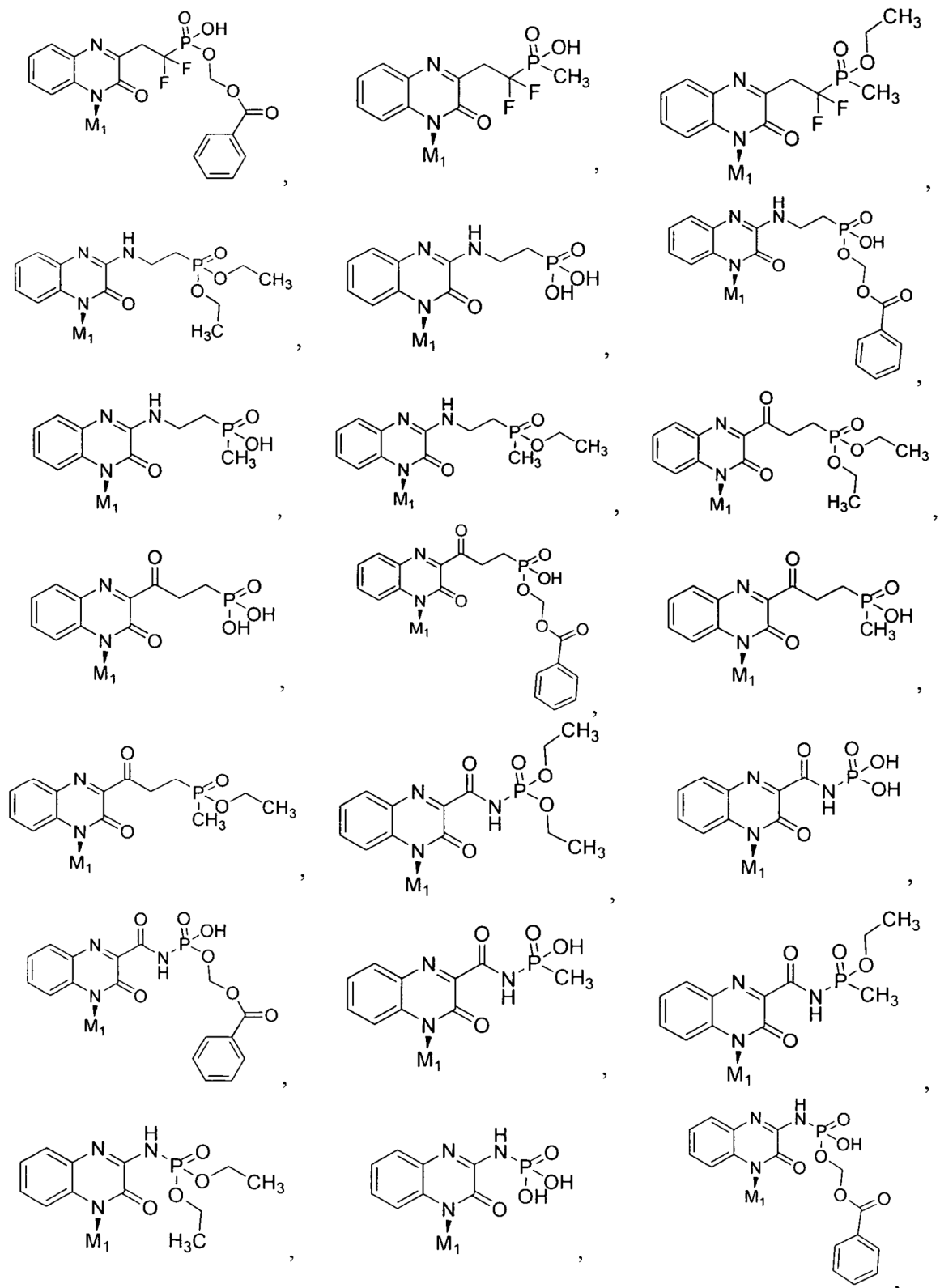
30 (38) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), o (5) a (31), donde $-R_1$ se selecciona de entre:

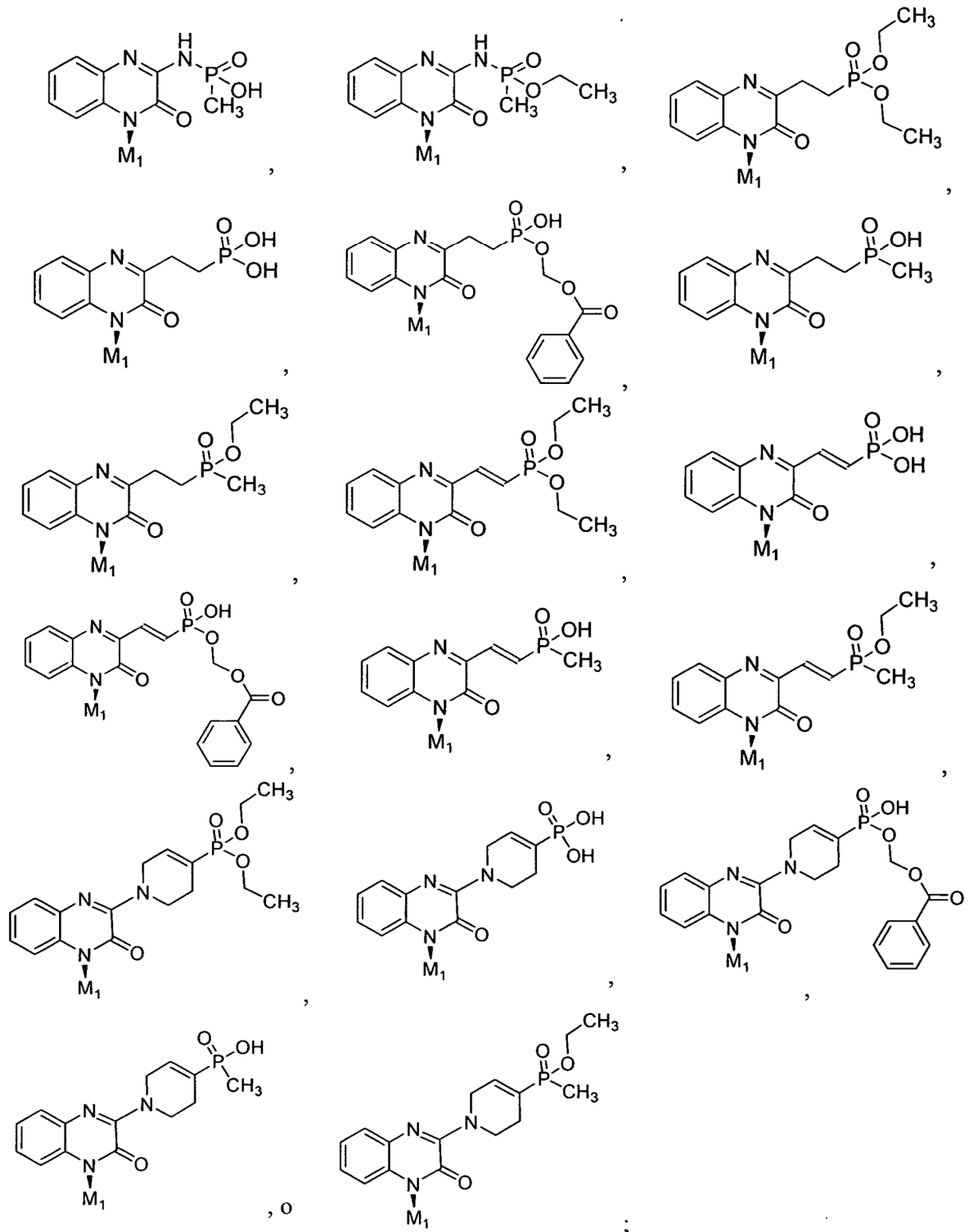
- (a) (C_6-C_{12}) cicloalquilo, donde preferentemente $-R_1$ es ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo o ciclododecilo; y
- (b) (C_6-C_{12}) cicloalquilo opcionalmente sustituido por un $-(C_1-C_4)$ alquilo.

35

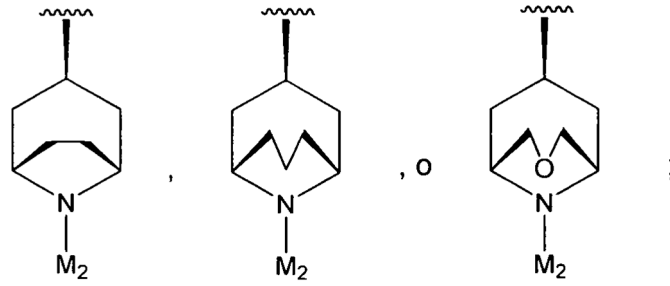
(39) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (27), (28), o (30), donde el compuesto es:



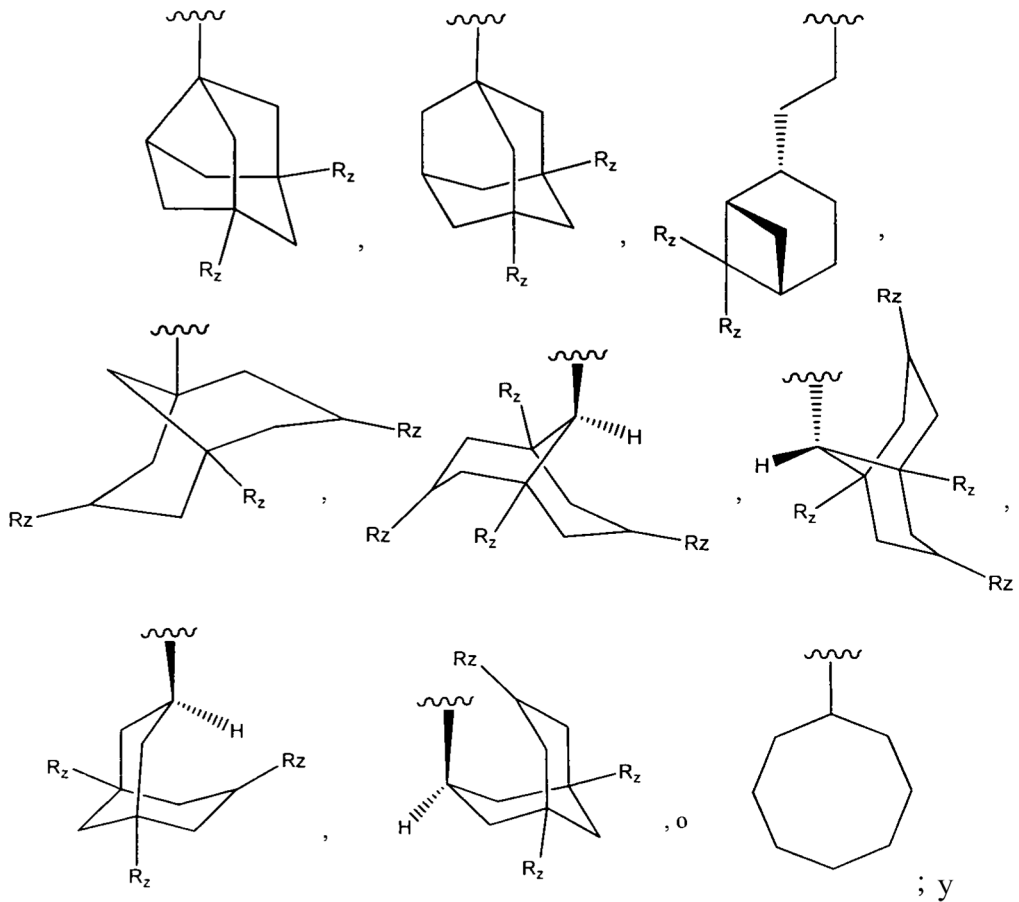




donde M₁ es:



M₂ es:

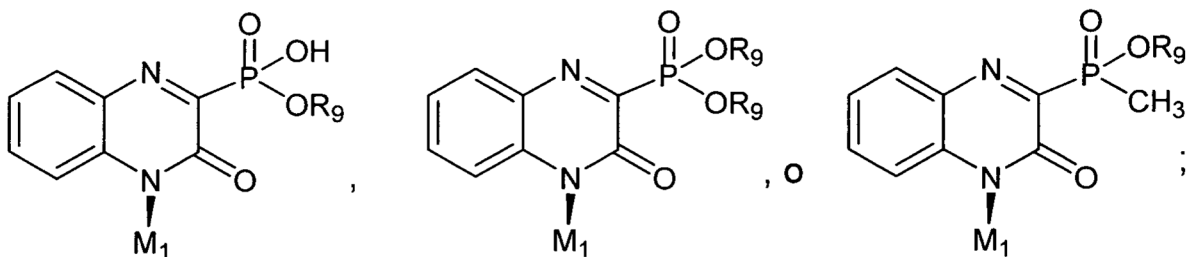


5

cada R_z es independientemente -H o -CH₃ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

10

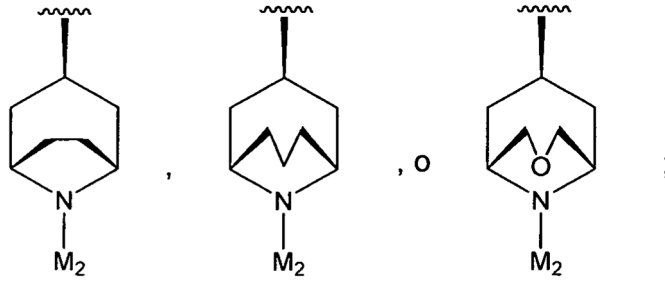
(40) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1), (27), (28), (30) o (31), donde el compuesto es:



15

donde cada R₉ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -fenilo, -bencilo o -CH₂-O-C(O)-fenilo;

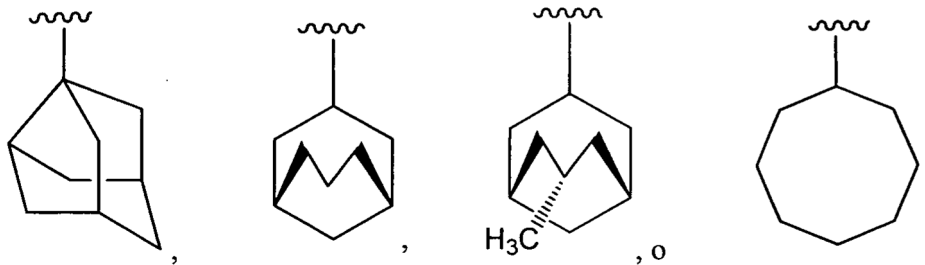
M₁ es:



5

y

M₂ es:

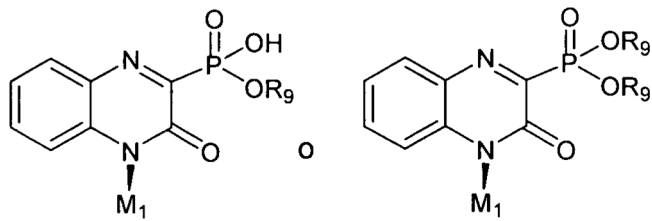


10

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

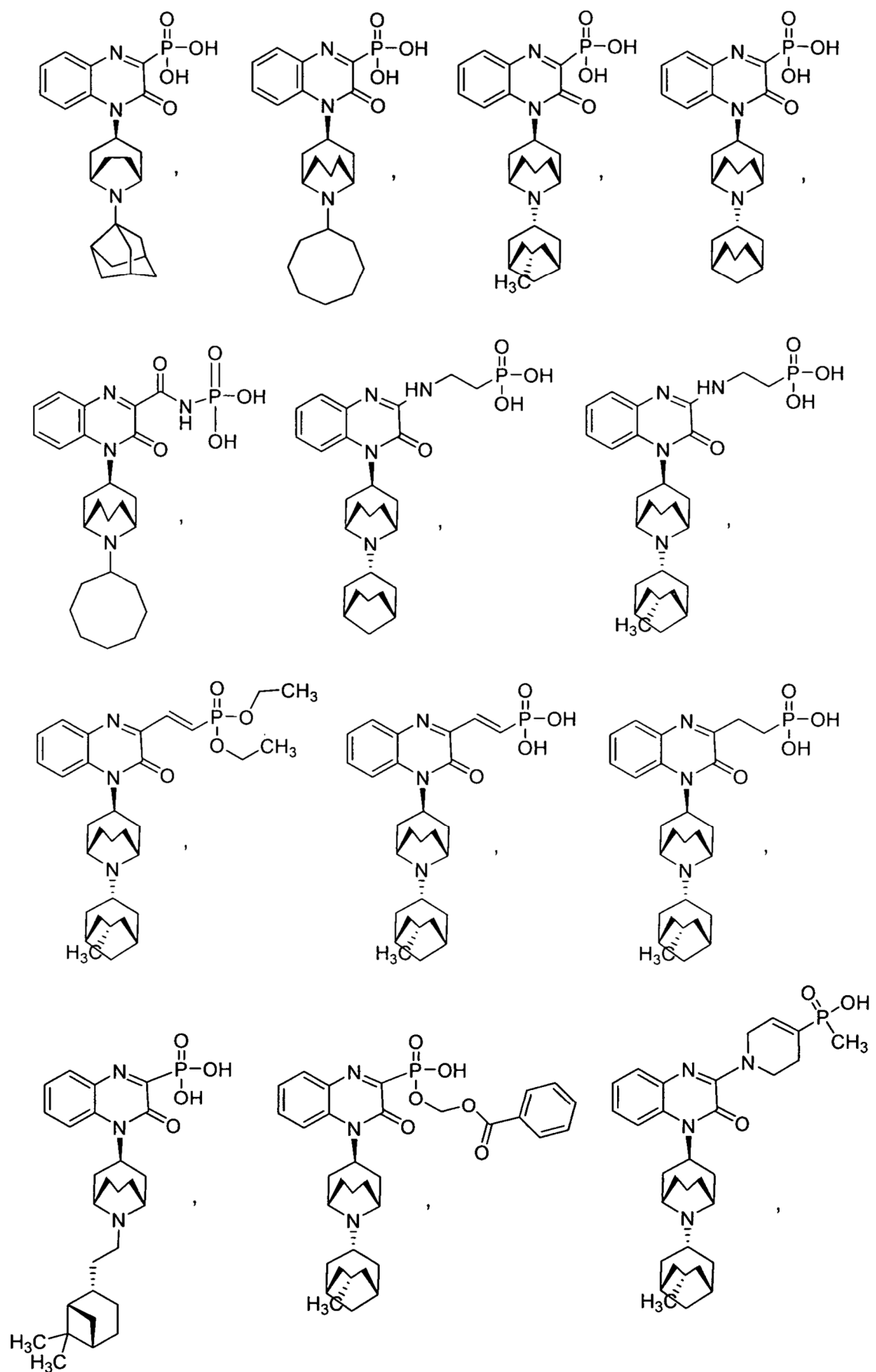
15

(41) El compuesto del anterior (40), donde el compuesto es:



20

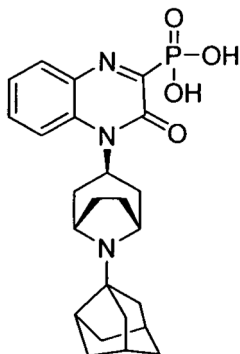
(42) Un compuesto que es:



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

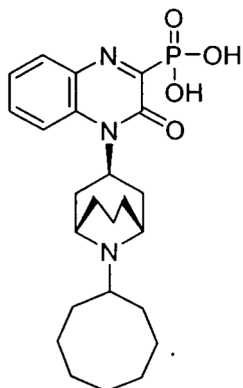
5

(43) El compuesto del anterior (42) que es:



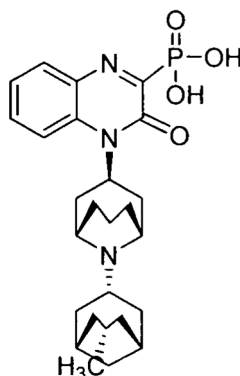
10 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica,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

15 (44) El compuesto del anterior (42) que es:



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

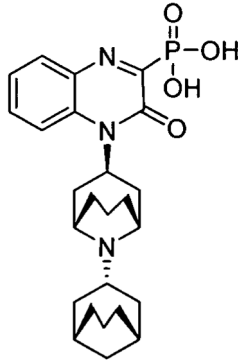
25 (45) El compuesto del anterior (42) que es:



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se

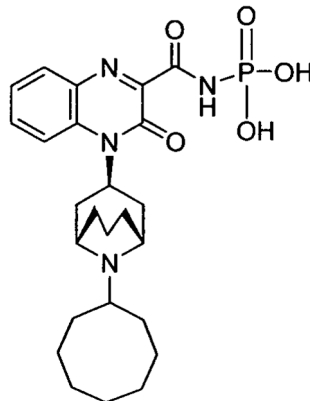
selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

5 (46) El compuesto del anterior (42) que es:



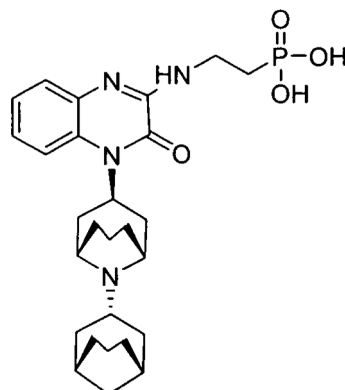
10 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica,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

15 (47) El compuesto del anterior (42) que es:



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

(48) El compuesto del anterior (42) que es:

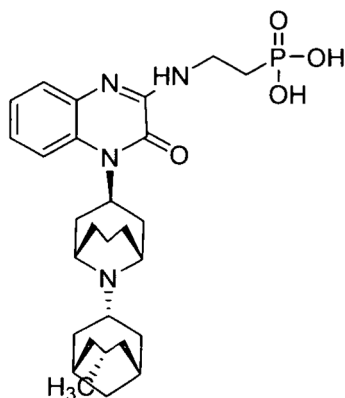


25

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

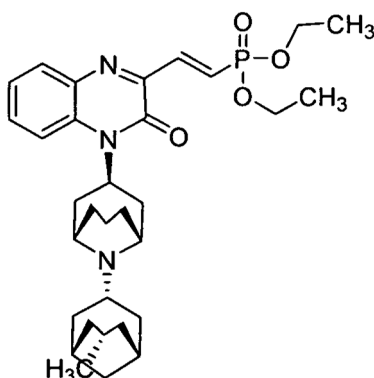
5

(49) El compuesto del anterior (42) que es:



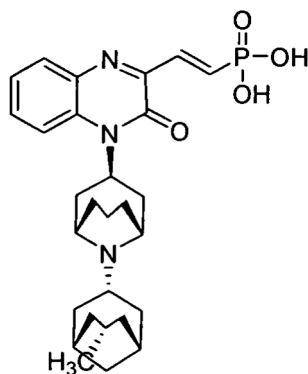
10 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica,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

15 (50) El compuesto del anterior (42) que es:



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

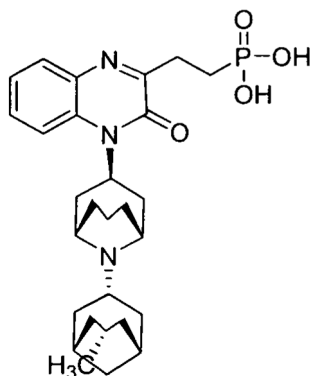
25 (51) El compuesto del anterior (42) que



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

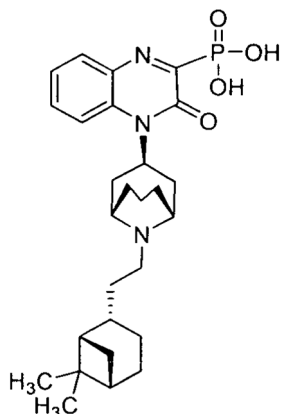
5

(52) El compuesto del anterior (42) que



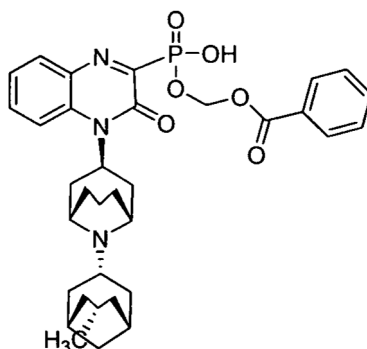
10 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica,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

15 (53) El compuesto del anterior (42) que es:



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

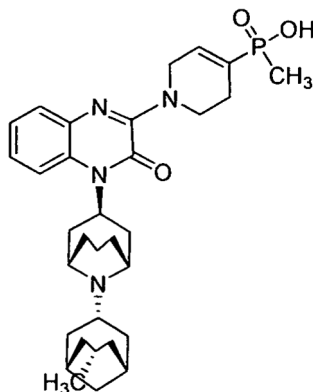
25 (54) El compuesto del anterior (42) que es:



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

5

(55) El compuesto del anterior (42) que es:



10

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

15

(56) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (55), donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.

20

(57) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (56) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está radiomarcada.

25

(58) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (57), donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, una sal de sodio, una sal de potasio o una sal del ácido *para*-toluensulfónico.

30

(59) Una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (58) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

(60) Un procedimiento para preparar una composición, que comprende la etapa de mezcla de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (58) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40

(61) Un procedimiento *in vitro* para modular la función de receptor ORL-1 en una célula, que comprende la puesta en contacto de una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de los anteriores (1) a (58).

45

(62) El procedimiento del anterior (61), donde la composición o el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista en el receptor ORL-1.

50

(63) El procedimiento del anterior (61), donde la composición o el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista parcial en el receptor ORL-1.

(64) El procedimiento del anterior (61), donde la composición o el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un antagonista en el receptor ORL-1.

(65) Uso de un compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (58) para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de dolor, trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, hipertensión arterial, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria o consumo abusivo de fármacos.

50

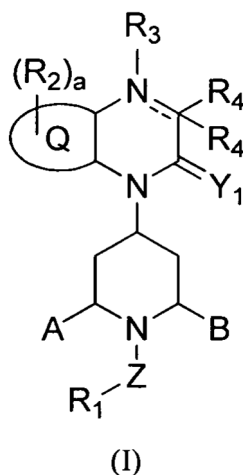
(66) El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (58) para su uso en el tratamiento de dolor, trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia,

parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, hipertensión arterial, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria o consumo abusivo de fármacos.

5 (67) Un kit, que comprende un recipiente que contiene una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (59).

La descripción se refiere también a los siguientes compuestos:

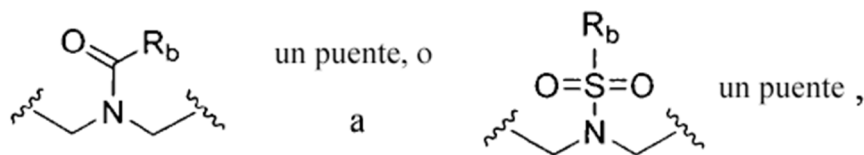
10 (101) Un compuesto de Fórmula (I):



que incluye los derivados farmacéuticamente aceptables del mismo donde:

- 15 Y₁ es O;
Q es benzo fusionado;
cada R₂ es independientemente:
- (a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OH, -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
- 20 (b) -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₁-C₆)alcoxi, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₂₀)trícicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalquenilo, -(C₇-C₁₄)bicicloalquenilo, -(C₈-C₂₀)trícicloalquenilo, -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, o -(bicicloheterociclo de 7 a 10 miembros)-, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o
- 25 (c) -fenilo, -naftalenilo, -(C₁₄)arilo, o -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;
a es un número entero seleccionado de entre 0, 1 y 2;
la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q denota la presencia de un enlace, y cuando dicha línea discontinua está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace entonces uno de los dos grupos R₄ está ausente y R₃ está ausente;
- 30 R₄ es:
(a) -U₁-U₂-U₃-U₄-U₅-U₆-U₇-U;
U es -P(=O)(OR₆);
U₁, U₃, U₅ y U₇ son independientemente de entre:
(a) un enlace directo; o
- 35 (b) -(C₁-C₆)alquil-, -(C₂-C₆)alquenil-, -(C₆-C₁₂)cicloalquil-, -(C₆-C₁₄)bicicloalquil-, -(C₅-C₁₄)cicloalquenil-, -(C₇-C₁₄)bicicloalquenil-, -fenil- y -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; o
(c) ausente;
U₂, U₄ y U₆ son independientemente -Y-, -N(R₉)-, -C(=Y)-, un enlace sencillo, o están ausentes;
- 40 cada Y es independientemente O;
A y B son independientemente:
(a) -H, -CN, -C(=O)OT₃ y -C(=O)N(T₁)(T₂); o
(b) -(C₃-C₁₂)cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)cicloalcoxi, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C)alquinilo y -(C₁-C₆)alcoxi, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con:
- 45 (1') 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉ y -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, o
(2') 1, 2 o 3 -halo seleccionados independientemente; o
(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente (C₂-C₆), que no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, -(C₁-C₄)alquilo, -halo y -C(halo)₃, y conteniendo el puente opcionalmente -HC=CH- u -O- en el puente (C₂-C₆), donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno
- 50

que se fusiona con el 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 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)-\text{CH}_2-$,



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

R_a es -H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_c$, $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_c)_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_c)_2$, R^A o $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}_c)\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}_c$;

10 R_b es:

(a) -H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, $-(\text{heterociclo de 3 a 7 miembros})-$, $-\text{N}(\text{R}_c)_2$, $-\text{N}(\text{R}_c)-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo y $-\text{N}(\text{R}_c)-(\text{heterociclo de 3 a 7 miembros})-$; o

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

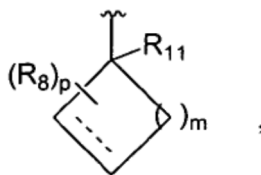
15 (c) $-\text{N}(\text{R}_c)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{R}_c)$ -naftalenilo, $-\text{N}(\text{R}_c)-(\text{C}_{14})$ arilo y $-\text{N}(\text{R}_c)-(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada R_c es independientemente -H o $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alquilo;

Z es $[(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo opcionalmente sustituido por $\text{R}_1]$ h-, donde h es 0 o 1;

cada R_1 es independientemente:

20 (a) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alqueno, $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquino, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ bicicloalquilo, $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ cicloalqueno, $-(\text{C}_7-\text{C}_{14})$ bicicloalqueno, $-(\text{C}_8-\text{C}_{20})$ tricicloalqueno, o $-(\text{heterociclo de 3 a 7 miembros})$, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; o



(b) (i)

25 cada R_6 es independientemente -H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, o $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, o dos R_6 grupos unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el que uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros es sustituido opcionalmente por O, S o $\text{N}(\text{R}_{12})$;

30 cada R_7 es independientemente $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alquilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alqueno, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquino, $-\text{OR}_9$, $-\text{SR}_9$, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{halo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R}_9)$, $-\text{N}(\text{R}_9)_2$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$;

35 cada R_8 es independientemente $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alqueno, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil- $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$; $-\text{OR}_9$, $-\text{SR}_9$, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{halo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R}_9)$, $-\text{N}(\text{R}_9)(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil- $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ - $-\text{N}(\text{R}_9)_2$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{12})$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{12})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{12})$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_9$, o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$;

40 cada R_9 es independientemente -H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alqueno, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquino, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cicloalquilo, $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ cicloalqueno, -fenilo, -bencilo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -fenilo, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -fenilo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -fenilo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$ o $-\text{CH}_2(\text{halo})$;

si h es 0, entonces R_{11} puede seleccionarse de entre -H, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$ o R_{11} puede ser $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alquilo que no está sustituido o está sustituido por -OH, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxi, $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$;

45 si h es 1, entonces cada R_{11} puede seleccionarse independientemente de entre -H, $-\text{CN}$, -OH, -halo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$ y cada R_{11} puede seleccionarse independientemente de entre $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alquilo que no está sustituido o está sustituido por -OH, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxi, $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$;

cada R_{12} es independientemente -H o $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo;

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

cada e y f son cada uno un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5 siempre que 2

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

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

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

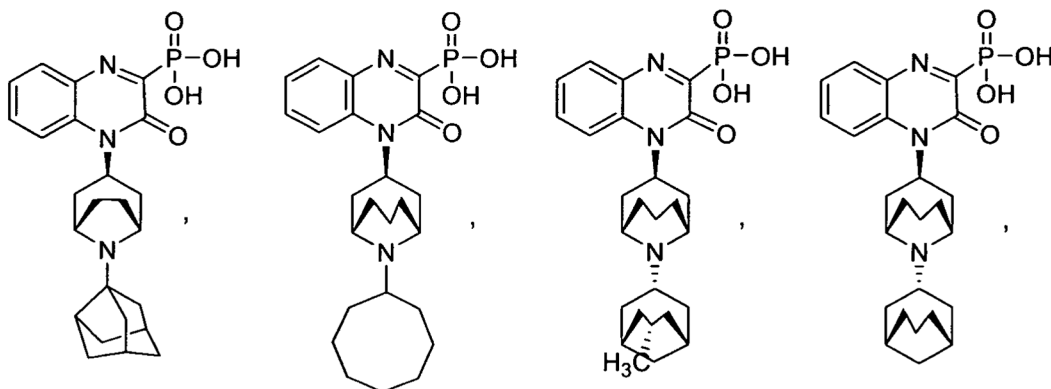
- 5 cada T_1 , T_2 y T_3 es independientemente -H o -(C₁-C₁₀)alquilo que no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y en que 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono seleccionados independientemente de -(C₁-C₁₀)alquilo excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T_1 , T_2 o T_3 están sustituidos independientemente por O, S o N(R_6), o T_1 y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos T_1 y T_2 ,
 10 dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono seleccionados independientemente en dicho anillo de 5 a 8 miembros están sustituidos independientemente por O, S o N(R_6);

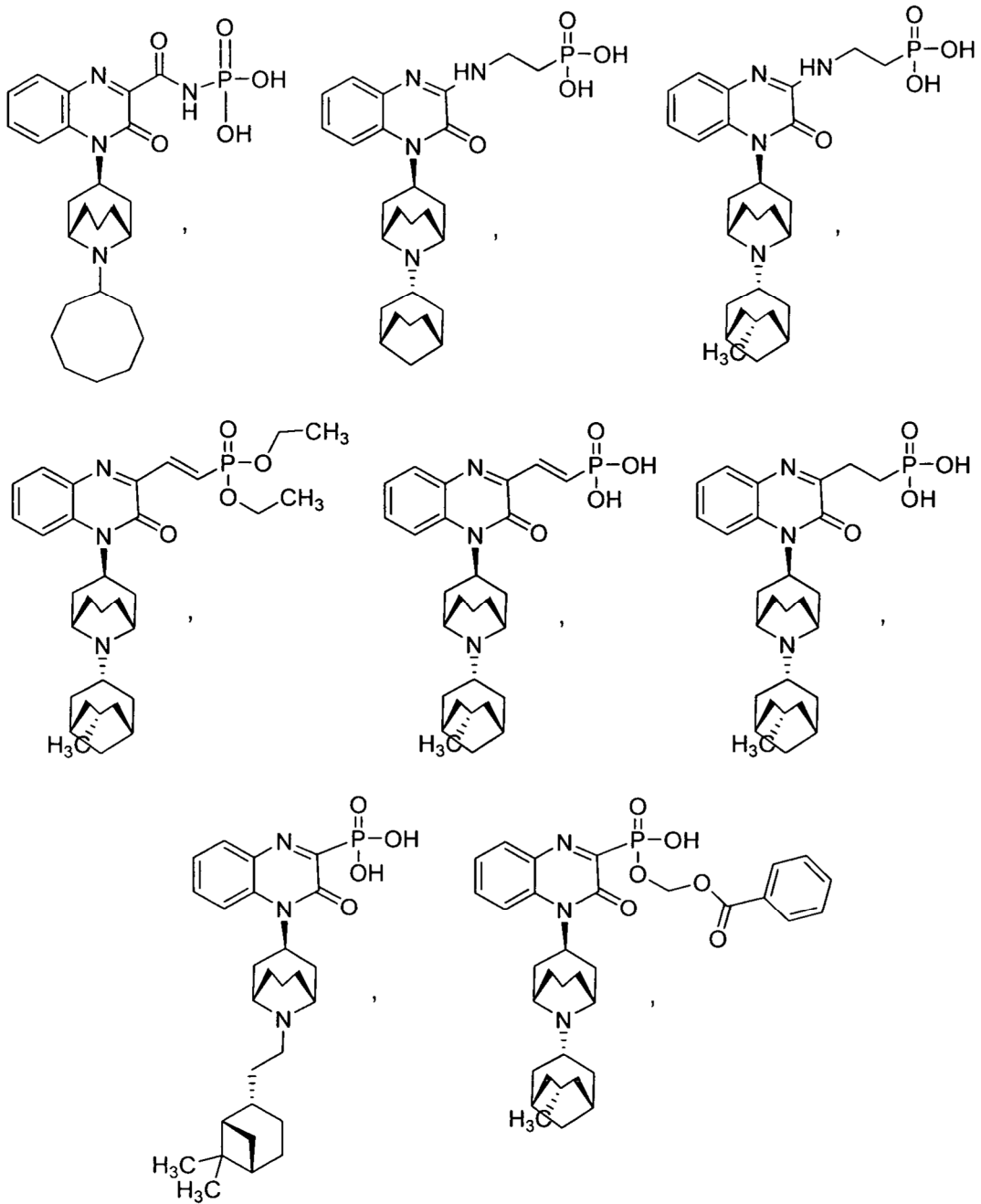
cada V_1 es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -fenilo o -bencilo; y

- 15 cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I. y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

(102) El compuesto del anterior (101), donde a es 0.

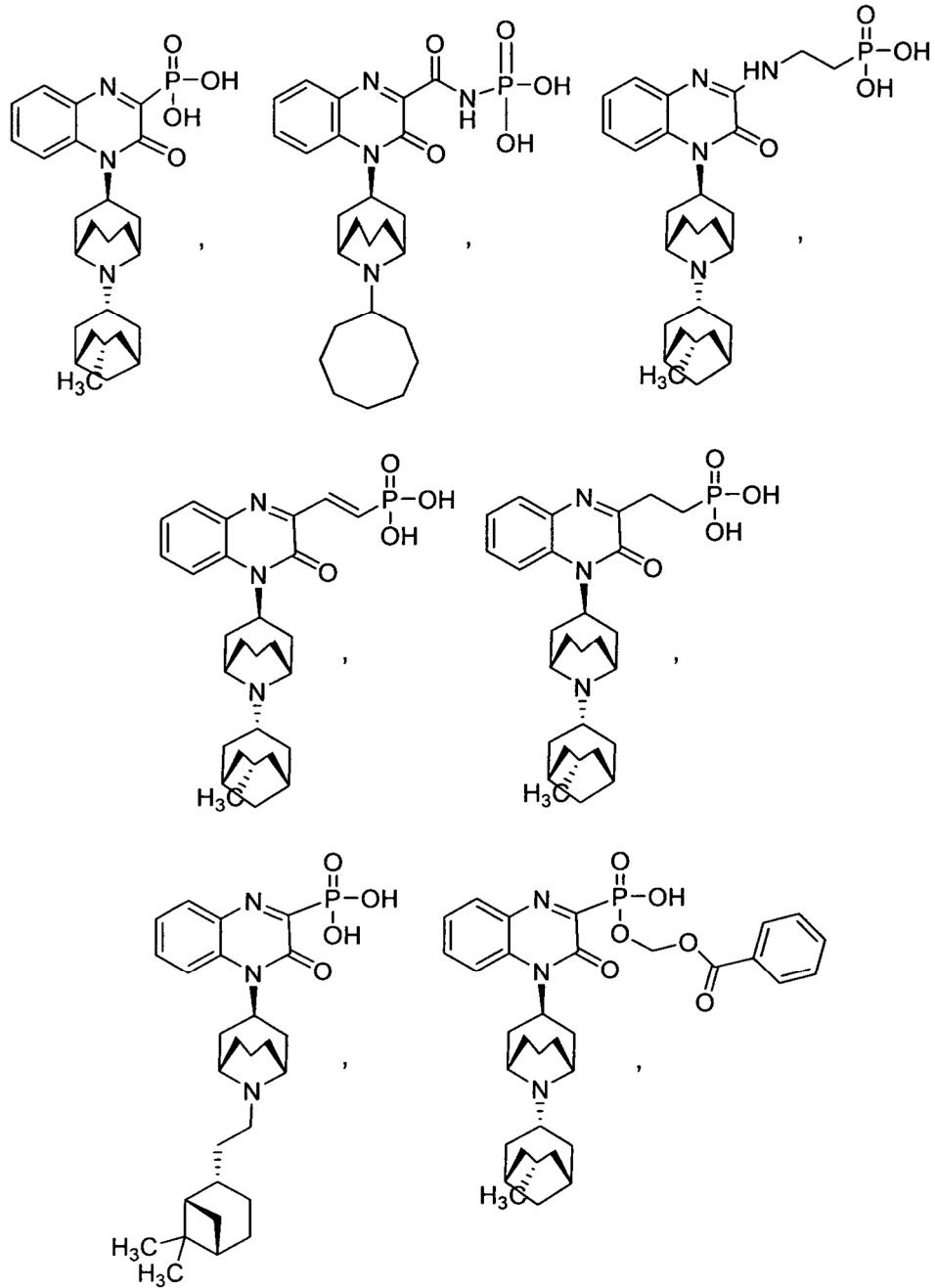
- 20 (103) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (102), que es:





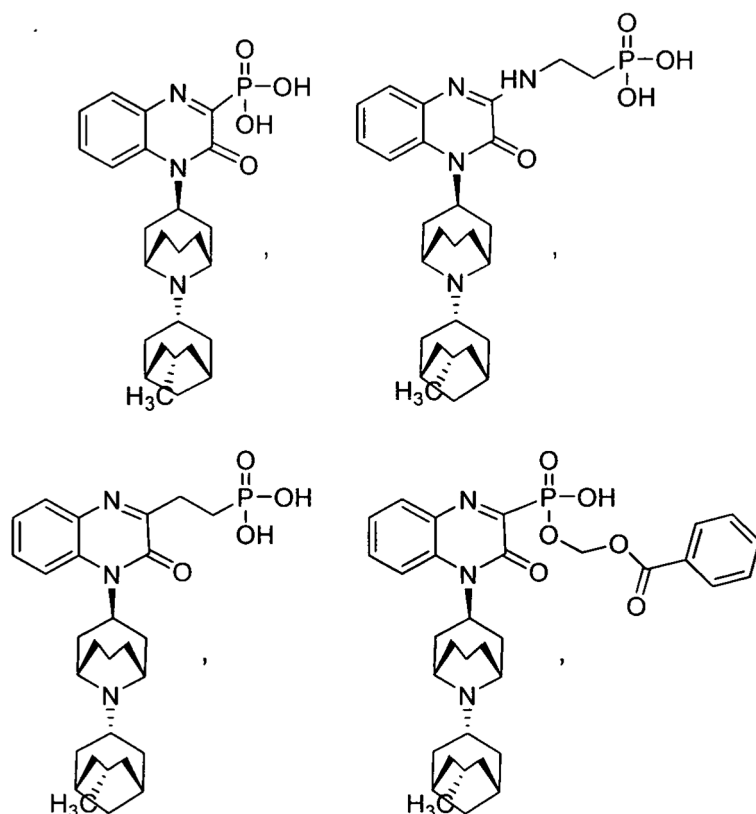
5 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica,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

(104) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (103), que es:



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

(105) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (104), que es:



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

5

(106) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (102), donde:

10

U_5 , U_6 y U_7 están ausentes;

U es $-P(=O)(OR_9)_2$;

U_1 y U_3 son independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil- o $-(C_2-C_6)$ alquenil-, que no está sustituido o está sustituido por 1 o 2 grupos R_7 seleccionados independientemente, un enlace sencillo, o están ausentes; y

U_2 y U_4 son independientemente $-N(R_9)-$, $-C(=Y)-$, un enlace sencillo, o están ausentes.

15

(107) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106), donde U es $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ o $-P(=O)(OH)(O-CH_2-O-C(O)-$ fenilo).

20

(108) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), (106), o (107), donde U_1 es un enlace y U_2 , U_3 y U_4 están todos ausentes.

(109) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), (106), o (107), donde U_1 y U_3 son cada un enlace sencillo, U_2 es $-C(O)-$ y U_4 es $-NH-$.

25

(110) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), (106), o (107), donde U_1 y U_4 son cada un enlace sencillo, U_2 es $-NH-$ y U_3 es $-(C_1-C_6)$ alquil- que está sin sustituir, preferentemente $-(C_1-C_2)$ alquil-.

(111) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), (106), o (107), donde U_2 es un enlace sencillo, U_3 y U_4 están todos ausentes y U_1 es $-(C_1-C_6)$ alquil- que está sin sustituir, preferentemente $-(C_1-C_2)$ alquil-.

30

(112) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), (106), o (107), donde U_2 es un enlace sencillo, U_3 y U_4 están todos ausentes y U_1 es $-(C_2-C_6)$ alquenil- que está sin sustituir, preferentemente $-(C_2-C_3)$ alquenil-.

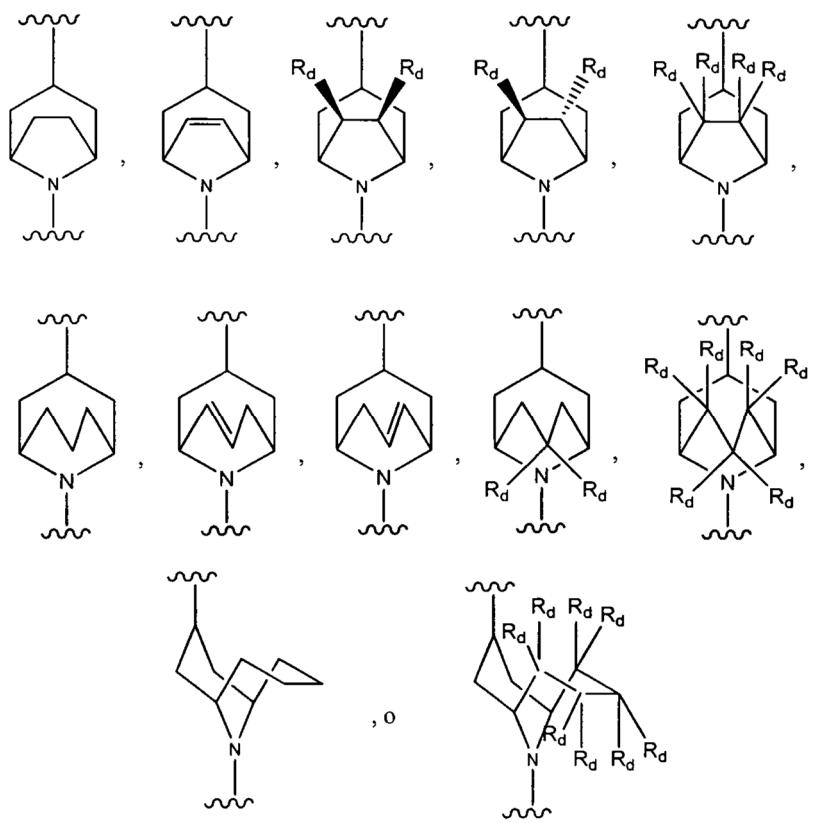
35

(113) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), o (106) a (112), donde U es $-P(=O)(OH)_2$.

(114) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), o (106) a (112), donde U es $-P(O)(OH)(O-CH_2-O-C(O)-$ fenilo).

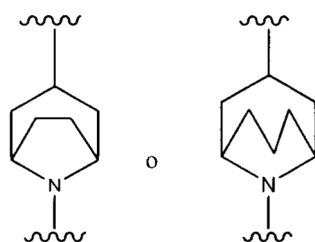
(115) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), o (106) a (114), donde A y B son independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo y preferentemente A y B son cada -H o A es -H y B es -CH₃.

5 (116) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), o (106) a (114), donde A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



10 donde cada R_d es independientemente -H, -(C₁-C₄)alquilo, -halo o -C(halo)₃.

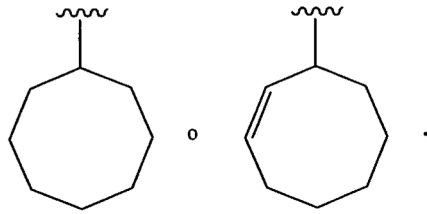
(117) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), o (106) a (114), o (116), donde A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



15 (118) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (114), (116), o (117), donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está en la configuración *endo* con respecto al puente A-B de la piperidina con puente.

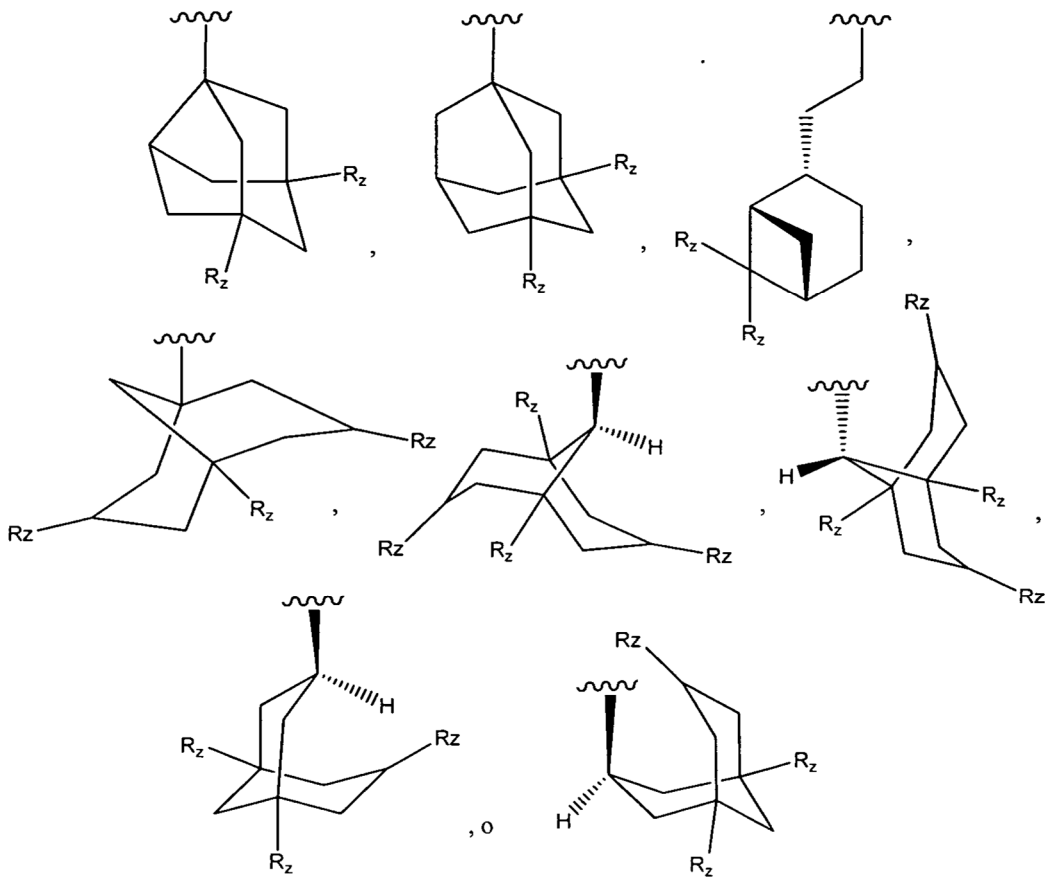
20 (119) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106) a (118), donde h es 0 y R₁ es -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -(C₃-C₁₄)cicloalquilo, -(C₃-C₁₄)cicloalqueno, -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₇-C₁₄)bicicloalqueno o -(C₈-C₂₀)tricicloalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R₈ seleccionados independientemente y preferentemente R₁ es -(C₃-C₁₄)cicloalquilo, -(C₃-C₁₄)cicloalqueno, -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₇-C₁₄)bicicloalqueno o -(C₈-C₂₀)tricicloalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R₈ seleccionados independientemente.

(120) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106) a (119), donde h es 0 y R₁ es:



(121) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106) a (119), donde -Z-R₁ es:

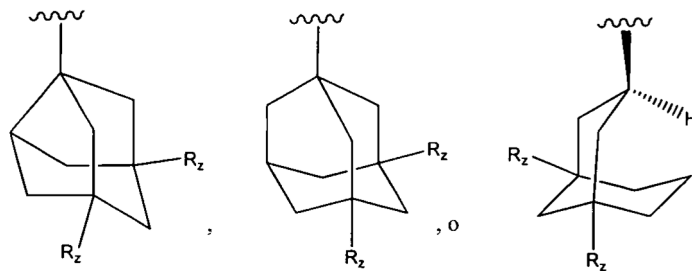
5



donde cada R_z es independientemente -H, -(C₁-C₄)alquilo, -OH o -CN y preferentemente cada R_z es independientemente -H o -CH₃.

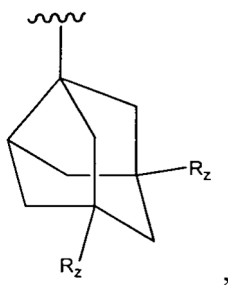
10

(122) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106) a (119), o (121) donde h es 0 y R₁ es:



15 donde cada R_z es independientemente -H, -(C₁-C₄)alquilo, -OH o -CN y preferentemente cada R_z es independientemente -H o -CH₃.

(123) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106) a (119), o (121) donde h es 0 y R₁ es:



donde cada R_z es -H.

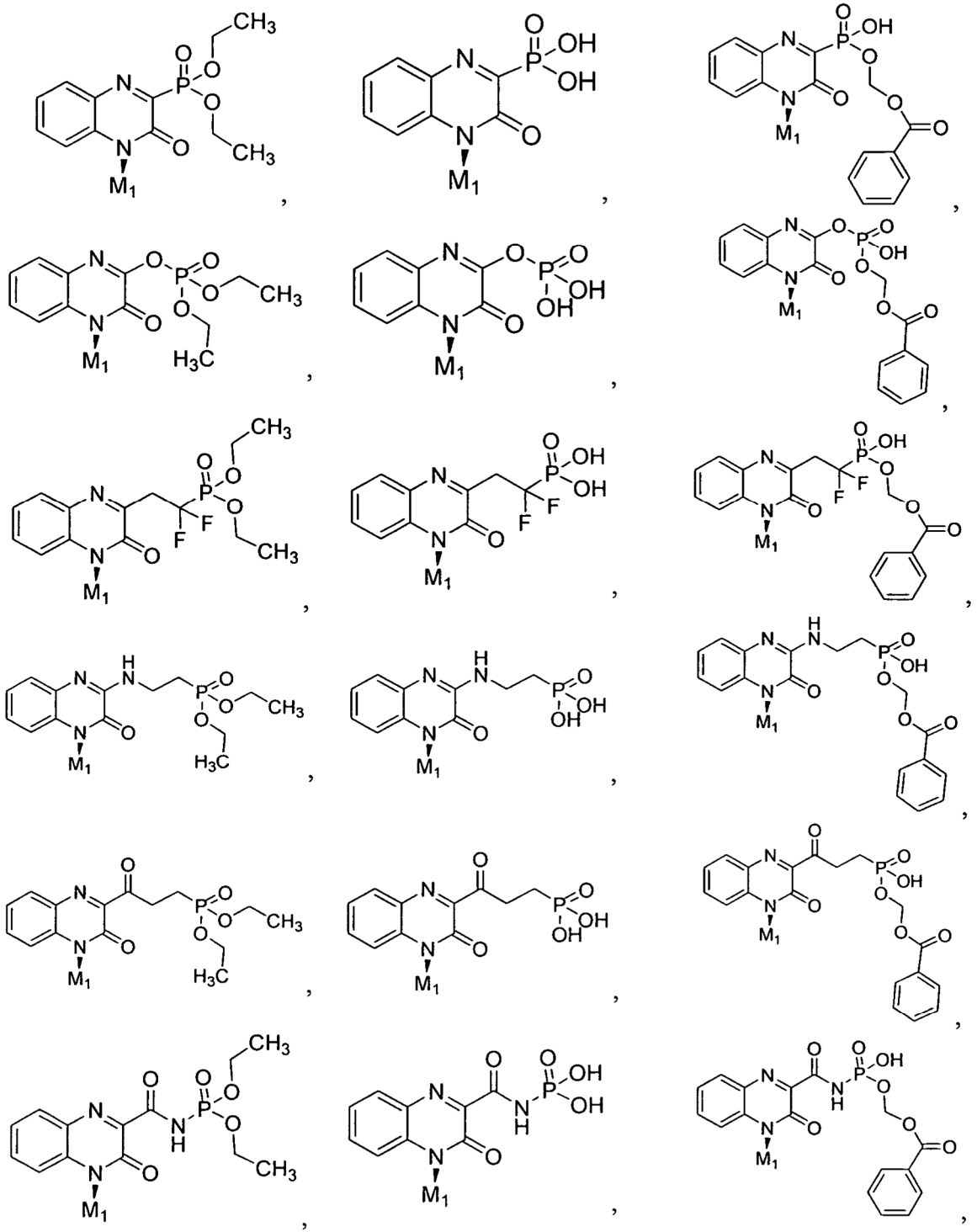
5 (124) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) o (106) a (123), donde a es 1 y R_2 es -halo, preferentemente R_2 es -F.

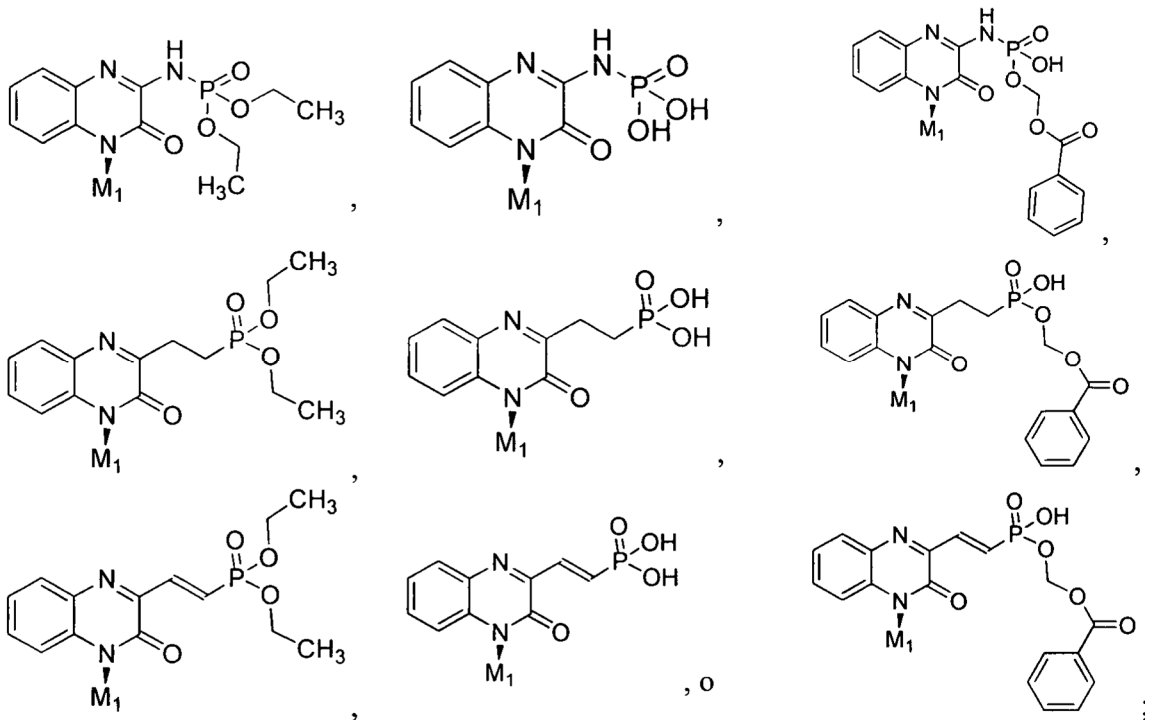
10 (125) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (105) a (114), (116) a (119), o (122) a (124), donde el grupo R_1 está en la configuración *exo* con respecto al puente A-B de la piperidina con puente.

(126) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106) a (119), donde R_1 es:

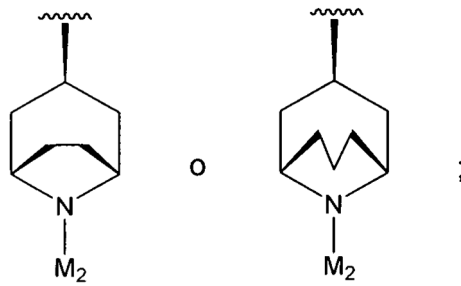
15 (a) (C_6-C_{12}) cicloalquilo, y preferentemente $-R_1$ es ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo o ciclododecilo; o
 (b) (C_6-C_{12}) cicloalquilo opcionalmente sustituido por un $-(C_1-C_4)$ alquilo.

(127) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), (106), o (116), a (119) donde el compuesto es:



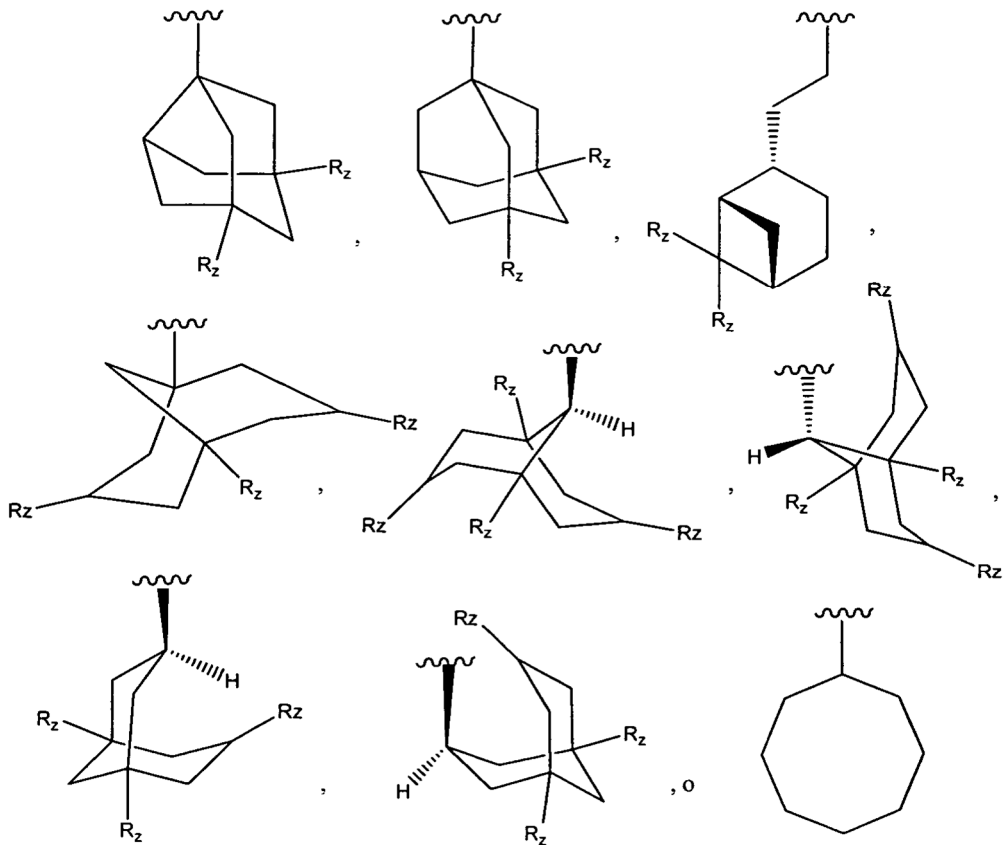


donde M_1 es:



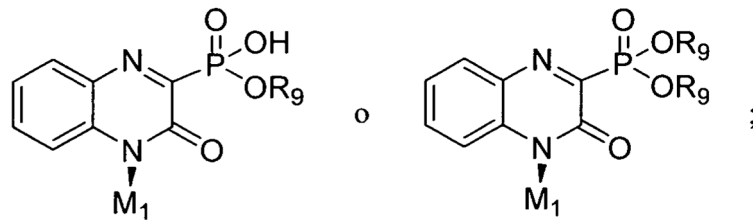
5

M_2 es



y cada R_z es independientemente -H o -CH₃.

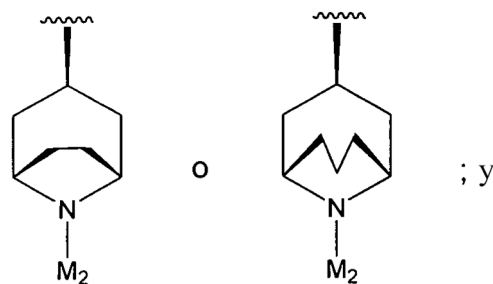
5 (128) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102), (106), o (116) a (119), donde el compuesto es:



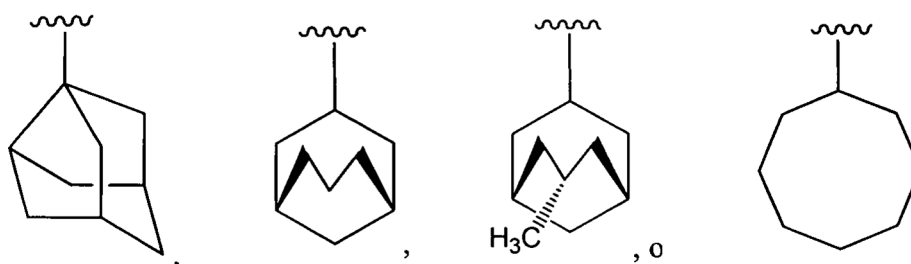
donde cada R_9 es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -fenilo, -bencilo o -CH₂-O-C(O)-fenilo;

10

M_1 es:



15 M_2 es:



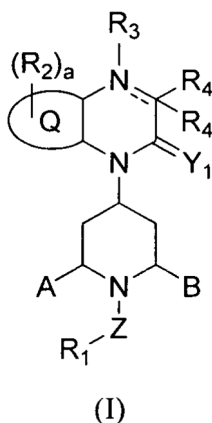
- 5 (129) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106) a (128), donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, forma radiomarcada, estereoisómero, isómero geométrico o tautómero.
- (130) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101), (102) o (106) a (129), donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 (131) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (130), donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de ácido *para*-toluensulfónico.
- (132) Una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (131) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 (133) Un procedimiento para preparar una composición, que comprende la etapa de mezcla de un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (131) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.
- 20 (134) Un procedimiento para modular la función de receptor ORL-1 en una célula, que comprende la puesta en contacto de una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (132) y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.
- 25 (135) El procedimiento del anterior (134), donde la composición o el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista en el receptor ORL-1 y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.
- 30 (136) El procedimiento del anterior (134), donde la composición o el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista parcial en el receptor ORL-1 y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.
- 35 (137) El procedimiento del anterior (134), donde la composición o el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un antagonista en el receptor ORL-1.
- 40 (138) Uso de un compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (131) para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de dolor, trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, hipertensión arterial, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria o consumo abusivo de fármacos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.
- 45 (139) El compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (131) para su uso en el tratamiento de dolor, trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, hipertensión arterial, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria o consumo abusivo de fármacos donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero,
- 50
- 55

diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

5 (140) Un kit, que comprende un recipiente que contiene una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los anteriores (101) a (132) y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

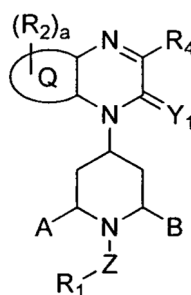
10 4.1 Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de Fórmula (I)

Tal como se indica anteriormente, la descripción comprende los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos por fósforo de Fórmula (I):

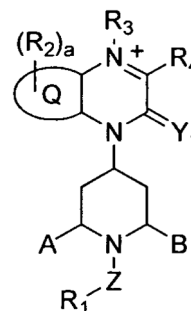


15 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , Y_1 , Z , A , B , a y la línea discontinua se definen anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo.

20 En una realización, la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace y R_3 y uno de los dos grupos R_4 está ausente, es decir:



25 En otra realización, la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, R_3 está presente y uno de los dos grupos R_4 está ausente, es decir:



30

Por ejemplo, R_3 puede ser un alquilo, por ejemplo, metilo, del nitrógeno cuaternizado o el hidrógeno de una sal de clorhidrato.

En otra realización, Y_1 es O.

5

En otra realización, A y B se seleccionan independientemente de entre:

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

10 (b) -(C₃-C₁₂)cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)cicloalcoxi, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino y -(C₁-C₆)alcoxi, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con:

(1') 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉ y -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, o

(2') 1, 2 o 3 -halo seleccionados independientemente; o

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

En otra realización, A es H. En otra realización, B es H. En otra realización, A es H y B es H.

20

En otra realización, a es 0 o 1. En otra realización, a es 0. En otra realización, a es 1. En otra realización, a es 2.

En otra realización, h es 0. En otra realización, h es 1.

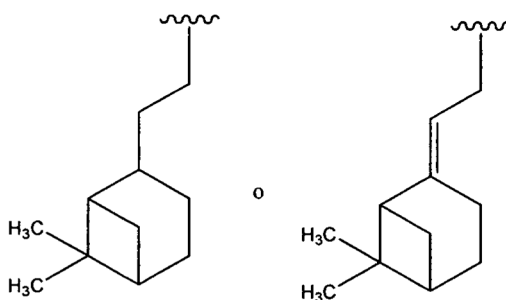
25 En otra realización, h es 1 y Z es un -(C₁-C₃)alquil-. En otra realización, h es 1 y Z es -CH₂-. En otra realización, h es 1 y Z es -CH₂-CH₂-. En otra realización, h es 1 y Z es -CH₂-CH₂-CH₂-. En otra realización, h es 1, Z es un -(C₁-C₃)alquil-, R₁ es fenilo, y el grupo Z (es decir, -(C₁-C₃)alquil-) está sustituido por un segundo grupo R₁ seleccionado independientemente. En otra realización, h es 1, Z es un -(C₁-C₃)alquil-, R₁ es fenilo opcionalmente sustituido, y el grupo Z (es decir, -(C₁-C₃)alquil-) está sustituido por un segundo grupo R₁ seleccionado independientemente que es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, h es 1, Z es un -(C₁-C₃)alquil-, R₁ es fenilo, y el grupo Z (es decir, -(C₁-C₃)alquil-) está sustituido por un segundo grupo R₁ seleccionado independientemente que es fenilo. En otra realización, h es 1, Z es un -(C₁-C₃)alquil-, y el grupo Z está sustituido por un segundo grupo R₁ seleccionado independientemente que es -CF₃. En otra realización, h es 1 y Z-(segundo grupo R₁ seleccionado independientemente) es -CH₂-CH(CF₃)-CH₂-.

35

En otra realización, R₁ es -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -O(C₁-C₆)alquilo, -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₂₀)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalqueno, -(C₇-C₁₄)bicicloalqueno, -(C₈-C₂₀)tricicloalqueno, -(heterociclo de 3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

40

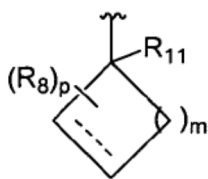
En otra realización, Z-R₁ es -CH₂-CH=R₁. En otra realización, Z-R₁ es 3-R₁idenopropil- donde R₁ es -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo o -(C₈-C₂₀)tricicloalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 1 y Z-R₁ es



45

En otra realización, R₁ se selecciona independientemente de entre:

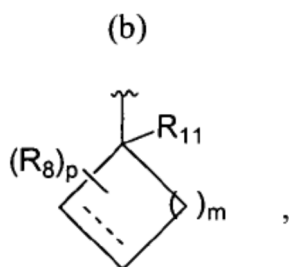
50 (a) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -O(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalcoxi, -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₂₀)tricicloalquilo, -(C₇-C₁₄)bicicloalqueno y -(heterociclo de 3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y



(b) (i)

En otra realización, cada R_1 se selecciona independientemente de entre:

- 5 (a) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-O(C_1-C_6)$ alquilo; $-(C_3-C_7)$ cicloalcoxi, $-(C_6-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_8-C_{20})$ tricicloalquilo, $-(C_7-C_{14})$ bicicloalqueno y $-($ heterociclo de 3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y



(i)

- 10 En otra realización, cada m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9. En otra realización, cada m es independientemente 2, 3, 4, 5, 6 o 7. En otra realización, cada m es independientemente 2, 3, 4, 5 o 6. En otra realización, cada m es independientemente 2, 3, 4 o 5. En otra realización, cada m es 2. En otra realización, cada m es 3. En otra realización, cada m es 4. En otra realización, cada m es 5.

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

- 20 En otra realización, j es 0 y k es 1. En otra realización, j es 1 y k es 0. En otra realización, j es 1 y k es 1. En otra realización, j es 1 y k es 2. En otra realización, j es 2 y k es 1. En otra realización, j es 2 y k es 2. En otra realización, cada j es 0 y cada k es 0. En otra realización, cada j es 0 y cada k es 1. En otra realización, cada j es 1 y cada k es 0. En otra realización, cada j es 1 y cada k es 1. En otra realización, cada j es 1 y cada k es 2. En otra realización, cada j es 2 y cada k es 1. En otra realización, cada j es 2 y cada k es 2.

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

- 30 En otra realización, h es 0 y R_1 es ciclooctilo opcionalmente sustituido. En otra realización, h es 0 y R_1 es opcionalmente sustituido cicoundecilo. En otra realización, h es 0 y R_1 es ciclooctenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, h es 0 y R_1 es antrilo opcionalmente sustituido. En otra realización, h es 0 y R_1 es $-(C_6-C_{14})$ bicicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, h es 0 y R_1 es biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido. En otra realización, h es 0 y R_1 es biciclo[2.2.1]heptilo opcionalmente sustituido. En otra realización, h es 0 y R_1 es $-(C_8-C_{20})$ tricicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, h es 0 y R_1 es opcionalmente sustituido adamantilo. En otra realización, h es 0 y R_1 es noradamantilo opcionalmente sustituido.

- 40 En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 0 o 1. En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 0. En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 1. En otra realización, la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está presente en forma de un enlace

para proporcionar un enlace de un doble enlace y R_3 está ausente.

En otra realización, cada R_{11} es -H. En otra realización, cada R_{11} no es -C(=O)OH.

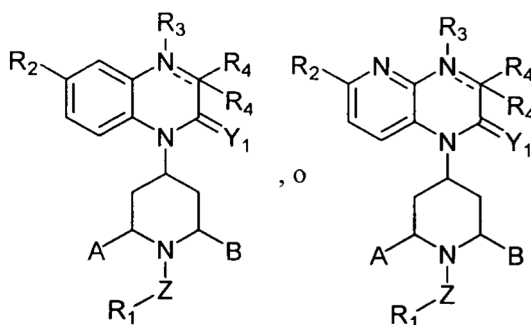
5 En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno H, la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, R_3 está ausente, y a es 0 o 1. En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno H, la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, R_3 está ausente, y a es 0 o 1. En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno H, la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, R_3 está ausente y a es 0. En otra realización, Y_1 es O, A y B son cada uno H, la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, R_3 está ausente y a es 1. En otra realización, cada R_2 es independientemente -halo, -OH, -NH₂, -CN, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, -fenilo, -naftalenilo, o -(heteroarilo de 5 o 6 miembros).

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

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

En otra realización, Q es benzo.

En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, y R_2 está unido en la posición mostrada a continuación, denotada con fines de posición de unión a R_2 en la presente memoria descriptiva como la "posición 6", del benzo o piridino, por ejemplo, tal como se ilustra a continuación:



En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, R_2 es -halo, y R_2 está unido en la posición 6 del benzo o piridino tal como se ilustra inmediatamente antes. En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, R_2 es -F, y R_2 está unido en la posición 6 del benzo o piridino tal como se ilustra inmediatamente antes.

En otra realización, cada Y es O. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_2) que está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_2) que está sin sustituir. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_2) que está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_3) que está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_3) que está sin sustituir. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_3) que está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_4) que está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_4) que está sin sustituir. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_4) que está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_5) que está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_5) que está sin sustituir. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_5) que está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_6) que está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_6) que está sin sustituir. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente (C_6) que está sustituido por uno o dos grupos metilo.

-(C₁-C₃)alquilo, -fenilo, -bencilo o -CH₂-O-C(O)-fenilo.

En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de a compuestos de Fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *para*-toluensulfónico.

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

Tabla 1

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

[†] indica el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el benzo o piperidina está en la configuración *endo* con respecto al alquilo o puente -CH₂-O-CH₂-.

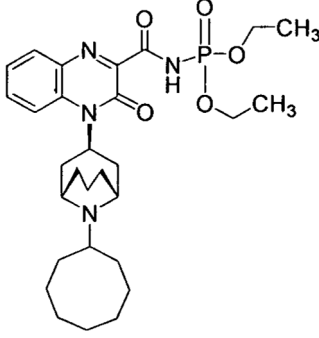
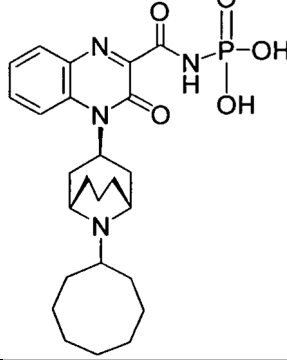
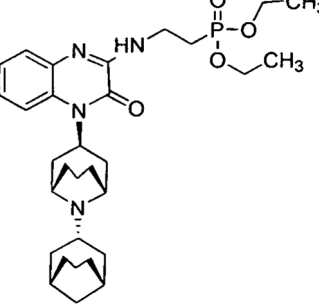
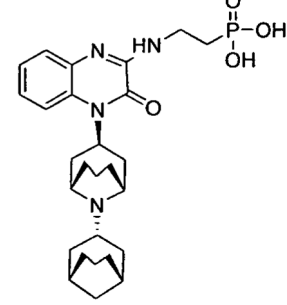
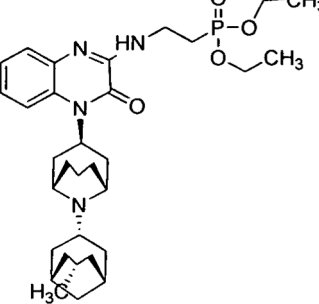
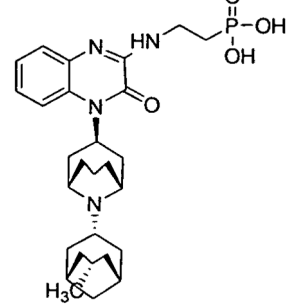
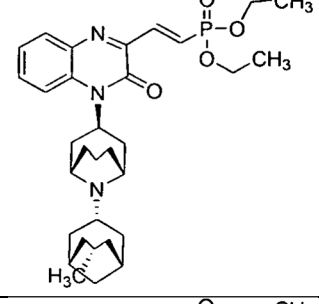
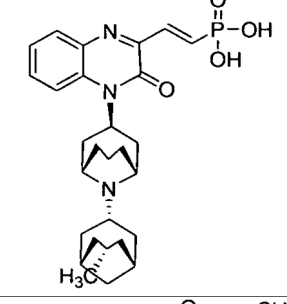
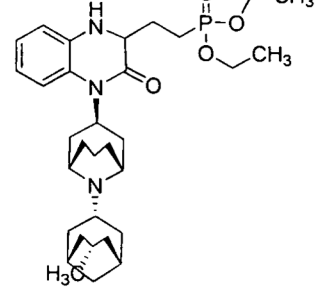
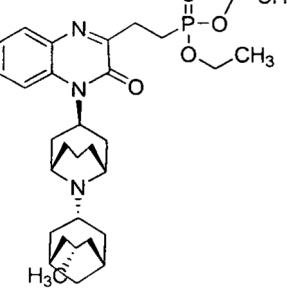
‡ indica el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el benzo o piridina está en la configuración exo con respecto al alquilo o puente $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2-$.

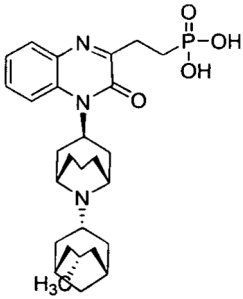
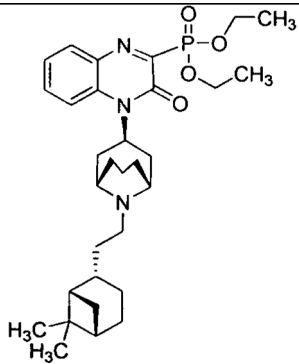
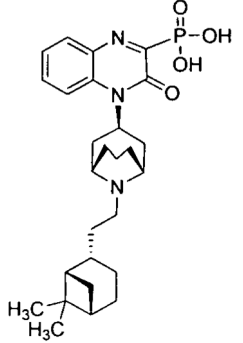
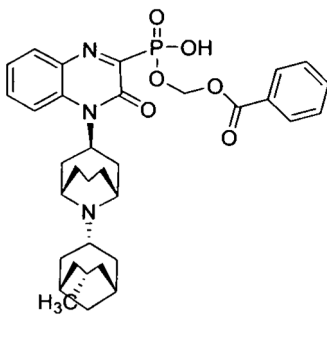
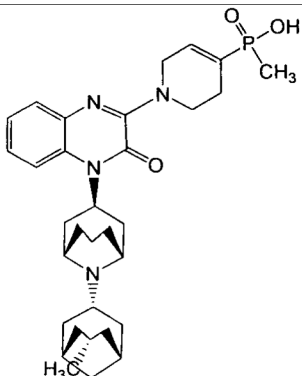
donde R_1 , R_2 , R_4 , Z y a son tal como se define anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos por fósforo de Fórmula (I).

- 5 En otras realizaciones, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de Fórmula (I) tiene una de las estructuras de la Tabla 2.

Tabla 2

Fórmula	Estructura	Fórmula	Estructura
<u>AA</u>		<u>BB</u>	
<u>CC</u>		<u>DD</u>	
<u>EE</u>		<u>FF</u>	
<u>GG</u>		<u>HH</u>	

JJ		KK	
LL		MM	
NN		OO	
PP		QQ	
RR		SS	

<u>II</u>		<u>UU</u>	
<u>VV</u>		<u>WW</u>	
<u>XX</u>			

4.2 Definiciones

5 Tal como se usa en relación con los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo en la presente memoria descriptiva, los términos usados en la presente memoria descriptiva tienen el siguiente significado:

10 "-(C₁-C₁₀)alquilo" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Los -(C₁-C₁₀)alquilos 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 -(C₁-C₈)alquilo de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, sustituyen a uno o los dos hidrógenos en un grupo -CH₂- de un alquilo de cadena lineal. Un hidrocarburo no cíclico ramificado significa que uno o más grupos -(C₁-C₁₀)alquilo de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, sustituyen a uno o los dos hidrógenos en un grupo -CH₂- de un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal. Los -(C₁-C₁₀)alquilos ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*terc*-butilo, -*iso*-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo y 3,3-dimetilheptilo.

25 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₁-C₁₀)alquil-" significa una cadena lineal o una fracción de hidrocarburo no cíclica ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo o diferente átomo de carbono de la fracción se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Las fracciones de -(C₁-C₁₀)alquil- representativas incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo, et-1,2-diilo, n-prop-1,1-diilo, n-prop-1,2-diilo, n-prop-1,3-diilo, n-but-1,1-diilo, n-but-

1,2-diilo, n-but-1,3-diilo, n-but-1,4-diilo, *iso*-but-1,1-diilo, *iso*-but-1,2-diilo, *iso*-but-1,3-diilo, n-deca-1, 1-diilo, n-deca-1,2-diilo, n-deca-1,3-diilo, n-deca-1,4-diilo, n-deca-1,5-diilo, n-deca-1,6-diilo, n-deca-1,7-diilo, n-deca-1,8-diilo, n-deca-1,9-diilo, n-deca-1,10-diilo y similares.

5 "-(C₁-C₆)alquilo" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los -(C₁-C₆)alquilos de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo. Los -(C₁-C₆)alquilos ramificados representativos incluyen *iso*-propilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilbutilo.

15 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₁-C₆)alquil-" significa una cadena lineal o una fracción de hidrocarburo no cíclica ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo o diferente átomo de carbono de la fracción se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Las fracciones -(C₁-C₆)alquil- representativas incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo, et-1,2-diilo, n-prop-1,1-diilo, n-prop-1,2-diilo, n-prop-1,3-diilo, n-but-1, 1-diilo, n-but-1,2-diilo, n-but-1,3-diilo, n-but-1,4-diilo, *iso*-but-1,1-diilo, *iso*-but-1,2-diilo, *iso*-but-1,3-diilo y similares.

20 "-(C₁-C₄)alquilo" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los -(C₁-C₄)alquilos de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo y -n-butilo. Los -(C₁-C₄)alquilos ramificados representativos incluyen *iso*-propilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo.

25 "-(C₁-C₃)alquilo" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los -(C₁-C₃)alquilos de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo y -n-propilo. Los -(C₁-C₃)alquilos ramificados representativos incluyen *iso*-propilo.

30 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₁-C₃)alquil-m" significa una cadena lineal o una fracción de hidrocarburo no cíclica ramificada que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo o diferente átomo de carbono de la fracción se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Las fracciones -(C₁-C₃)alquil- representativas incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo, et-1,2-diilo, n-prop-1,1-diilo, n-prop-1,2-diilo, n-prop-1,3-diilo y similares.

35 "-(C₁-C₂)alquilo" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal que tiene 1 o 2 átomos de carbono. Los -(C₁-C₂)alquilos representativos incluyen -metilo y -etilo.

40 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₁-C₂)alquil-" significa una fracción de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal que tiene 1 o 2 átomos de carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo o diferente átomo de carbono de la fracción se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Las fracciones -(C₁-C₂)alquil- representativas incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo y et-1,2-diilo.

45 "-(C₂-C₁₀)alqueno" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Un alqueno ramificado significa que uno o más grupos -(C₁-C₈)alquilo de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, sustituyen a uno o los dos hidrógenos en un grupo -CH₂- o -CH= de una cadena lineal alqueno. Los (C₂-C₁₀)alquenos representativos de cadena lineal y ramificada 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.

50 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₂-C₁₀)alquenoil-" significa una cadena lineal o una fracción de hidrocarburo no cíclica ramificada que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo o diferente átomo de carbono de la fracción se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Las fracciones -(C₂-C₁₀)alquenoil- representativas incluyen vin-1,1-diilo, vin-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, prop-2-en-1,1-diilo, prop-2-en-1,3-diilo, 2-metilprop-1-en-3,3-diilo, but-2-en-1,1-diilo, but-1-en-4,4-diilo, but-1-en-1,4-diilo, but-2-en-1,4-diilo, but-3-en-1,4-diilo, but-1-en-1,3-diilo y similares.

60 "-(C₂-C₆)alqueno" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los (C₂-C₆)alquenos de cadena lineal y ramificada 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.

65 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₂-C₆)alquenoil-" significa una cadena lineal o una fracción de hidrocarburo no cíclica ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo o diferente átomo de carbono de la fracción se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Las

fracciones $-(C_2-C_6)$ alquenil- representativas incluyen vin-1,1- diilo, vin-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, prop-2-en-1,1- diilo, prop-2-en-1,3-diilo, 2-metilprop-1-en-3,3-diilo, but-2-en-1,1-diilo, but-1-en-4,4-diilo, but- 1-en-1,4-diilo, but-2-en-1,4-diilo, but-3-en-1,4-diilo, but-1-en-1,3-diilo y similares.

5 $-(C_2-C_3)$ alquenilo" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal que tiene 2 o 3 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los (C_2-C_3) alquenilos representativos incluyen -vinilo, -alilo y 1-prop-1-enilo.

10 En relación con un grupo U_1, U_3, U_5, U_7 y/o Z , $-(C_2-C_3)$ alquenil-" significa una cadena lineal o una fracción de hidrocarburo no cíclica ramificada que tiene 2 o 3 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo o diferente átomo de carbono de la fracción se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Las fracciones $-(C_2-C_3)$ alquenil- representativas incluyen vin-1,1- diilo, vin-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, prop-2-en-1,1- diilo y prop-2-en-1,3-diilo.

15 $-(C_2-C_{10})$ alquinilo" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Un alquinilo ramificado significa que uno o más grupos $-(C_1-C_8)$ alquilo de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, sustituyen a uno o los dos hidrógenos en un grupo $-CH_2-$ de una cadena lineal alquinilo. Los $-(C_2-C_{10})$ alquinilos de cadena lineal y ramificada representativas incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2- octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo y similares.

20 $-(C_2-C_6)$ alquinilo" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los (C_2-C_6) alquinilos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2- butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo y similares.

25 $-(C_1-C_6)$ alcoxi" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene uno o más grupos éter y 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los (C_1-C_6) alcoxis de cadena lineal o ramificada representativos incluyen -metoxi, -etoxi, -metoximatilo, -2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, -3-etoxibutilo, (metoximatoxi)metil-, 1-(metoxi)-1-metoxietil-, trimetoximatil-, 2-((metoxi)metoxi)-2-metilpropil-, 3-(1,1,1-trimetoxipropano), (metoxi)trimetoximatil-, (2,2,2-trimetoxietoxi)- y similares.

30 $-(C_1-C_4)$ alcoxi" significa una cadena lineal o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene uno o más grupos éter y 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los (C_1-C_4) alcoxis de cadena lineal o ramificada representativos incluyen -metoxi, -etoxi, -metoximatilo, -2-metoxietilo, (metoximatoxi)metil-, 1-(metoxi)-1-metoxietil-, trimetoximatil- y similares.

35 $-(C_3-C_{14})$ cicloalquilo" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los (C_3-C_{14}) cicloalquilos representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodécilo, cicloundécilo, -ciclododécilo y -ciclotetradécilo.

40 $-(C_3-C_{12})$ cicloalquilo" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Los (C_3-C_{12}) cicloalquilos representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodécilo, -cicloundécilo y -ciclododécilo.

45 $-(C_6-C_{12})$ cicloalquilo" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Los (C_6-C_{12}) cicloalquilos representativos son -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodécilo, -cicloundécilo y -ciclododécilo.

50 En relación con un grupo U_1, U_3, U_5, U_7 y/o Z , $-(C_6-C_{12})$ cicloalquil-" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo o en un átomo diferente del anillo se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los $-(C_6-C_{12})$ cicloalquil- representativos incluyen los descritos en el párrafo anterior.

55 $-(C_4-C_8)$ cicloalquilo" o "anillo de cicloalquilo de 4 a 8 miembros" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los $-(C_4-C_8)$ cicloalquilos representativos son -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo y -ciclooctilo.

60 $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los (C_3-C_8) cicloalquilos representativos incluyen -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo y -ciclooctilo.

65 $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Los (C_3-C_7) cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo y -cicloheptilo.

5 "-(C₆-C₁₄)bicicloalquilo" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono y al menos un anillo de alquilo cíclico saturado. Los -(C₆-C₁₄)bicicloalquilos representativos incluyen -indanilo, -norbornilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, -perhidronaftalenilo, -biciclo[2.2.1]hexilo, -biciclo[2.2.1]heptilo, -biciclo[2.2.2]octilo, -biciclo[3.3.1]heptilo, -biciclo[3.2.1]octilo, -biciclo[3.3.1]nonilo, -biciclo[3.3.2]decilo, -biciclo[3.3.3]undecilo, -biciclo[4.2.2]decilo, -biciclo[4.3.2]undecilo, -biciclo[4.3.1]decilo y similares.

10 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₆-C₁₄)bicicloalquil-" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo o en un átomo diferente del mismo anillo o un anillo diferente se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los -(C₆-C₁₄)bicicloalquil- representativos incluyen los descritos en el párrafo anterior.

15 "-(C₈-C₂₀)tricicloalquilo" significa un sistema de anillo de hidrocarburo tricíclico que tiene 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono y al menos un anillo de alquilo cíclico saturado. Los -(C₈-C₂₀)tricicloalquilos representativos incluyen -pirenilo, -adamantilo, -noradamantilo, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -perhidroantraceno -aceantrenilo, -1,2,3,4-tetrahidropenantrenilo, -5,6,7,8-tetrahidrofenantrenilo, -perhidrofenantrenilo, -tetradecahidro-1*H*-ciclohepta[*n*]naftalenilo, -tetradecahidro-1*H*-cicloocta[*e*]indenilo, -tetradecahidro-1*H*-ciclohepta[*e*]azulenilo, -hexadecahidrocicloocta[*i*]naftalenilo, -hexadecahidrociclohepta[*o*]heptalenilo, -triciclo-pentadecanilo, -triciclo-octadecanilo, -triciclo-nonadecanilo, -triciclo-icosanilo y similares.

20 "-(C₃-C₁₄)cicloalqueno" significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los (C₃-C₁₄)cicloalquenos representativos incluyen -ciclopropeno, -ciclobuteno, -ciclopenteno, -ciclopentadieno, -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, -ciclononeno, -ciclononadieno, -ciclononatrieno, -ciclododeceno, -ciclododecadieno, -ciclotetradeceno, -ciclododecadieno y similares.

25 "-(C₅-C₁₄)cicloalqueno" significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los (C₅-C₁₄)cicloalquenos representativos incluyen -ciclopenteno, -ciclopentadieno, -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, -ciclononeno, -ciclononadieno, -ciclononatrieno, -ciclododeceno, -ciclododecadieno, -ciclotetradeceno, -ciclododecadieno y similares.

30 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₅-C₁₄)cicloalquenoil-" significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo o en un átomo diferente del anillo se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los -(C₅-C₁₄)cicloalquenoil- representativos incluyen los descritos en el párrafo anterior.

35 "-(C₆-C₁₂)cicloalqueno" significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 átomos de carbono. Los (C₆-C₁₂)cicloalquenos representativos incluyen -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, -ciclononeno, -ciclononadieno, -ciclododeceno, -ciclododecadieno, -ciclotetradeceno, -ciclododecadieno y similares.

40 "-(C₅-C₁₀)cicloalqueno" significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Los (C₅-C₁₀)cicloalquenos representativos incluyen -ciclopenteno, -ciclopentadieno, -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, -ciclononeno, -ciclononadieno, -ciclododeceno, -ciclododecadieno y similares.

45 "-(C₅-C₈)cicloalqueno" significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los (C₅-C₈)cicloalquenos representativos incluyen -ciclopenteno, -ciclopentadieno, -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno y similares.

50 "-(C₇-C₁₄)bicicloalqueno" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los -(C₇-C₁₄)bicicloalquenos representativos incluyen -biciclo[3.2.0]hept-2-eno, -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenilo, -norborneno y similares.

55 En relación con un grupo U₁, U₃, U₅, U₇ y/o Z, "-(C₇-C₁₄)bicicloalquenoil-m" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono donde dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo o en un átomo diferente del mismo anillo

o un anillo diferente se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los $-(C_7-C_{14})$ bicicloalquenos representativos incluyen los descritos en el párrafo anterior.

5 $-(C_8-C_{20})$ tricicloalqueno" significa un sistema de anillo de hidrocarburo tricíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. Los $-(C_8-C_{20})$ tricicloalquenos 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]naftaleno, -8,9,10,11-tetrahydro-7*H*-ciclohepta[a]naftaleno, -2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-ciclohepta[*h*]heptaleno, -1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-tetradecahidro-diciclohepta[a,c]cicloocteno, -2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-dibenzo[a,d]ciclononeno y similares.

15 $-(\text{Heterociclo de 3 a 7 miembros})-$ o $-(\text{heterociclo de 3 a 7 miembros})-$ significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros que es saturado, insaturado, no aromático o aromático. Un heterociclo de 3 miembros contiene 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener 1 o 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos y un heterociclo de 7 miembros puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, que puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, lo que incluye sulfóxido y sulfona. El $-(\text{heterociclo de 3 a 7 miembros})$ puede estar unido por medio de un átomo de nitrógeno o carbono. Los $-(\text{heterociclos de 3 a 7 miembros})-$ representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, 20 tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridacililo, pirimidinilo, triacililo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacililo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

25 $-(\text{Heterociclo de 5 o 6 miembros})-$ o $-(\text{heterociclo de 5 o 6 miembros})-$ significa un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, insaturado, no aromático o aromático. Un heterociclo de 5 miembros puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos y un heterociclo de 6 miembros puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El $-(\text{heterociclo de 5 o 6 miembros})-$ puede estar unido por medio de un átomo de nitrógeno o carbono. Los $-(\text{heterociclos de 5 o 6 miembros})-$ representativos incluyen piridilo, furilo, 30 tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridacililo, pirimidinilo, triacililo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacililo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrazolilo y similares.

35 En relación con un grupo U_1 , U_3 , U_5 , U_7 y/o Z , $-(\text{heterociclo de 5 o 6 miembros})-$ o $-(\text{heterociclo de 5 o 6 miembros})-$ significa un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, insaturado, no aromático o aromático tal como se describe en el párrafo anterior, donde dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo o en un átomo diferente del anillo, ya sea carbono o nitrógeno, se eliminan cada uno figuradamente y son sustituidos por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los anillos de $-(\text{heterociclo de 5 o 6 miembros})-$ representativos incluyen los descritos en el párrafo anterior.

45 $-(\text{Bicicloheterociclo de 7 a 10 miembros})$ o $-(\text{bicicloheterociclo de 7 a 10 miembros})-$ significa un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que es saturado, insaturado, no aromático o aromático. Un $-(\text{bicicloheterociclo de 7 a 10 miembros})-$ contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionado independientemente de entre nitrógeno, que puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El $-(\text{bicicloheterociclo de 7 a 10 miembros})$ puede estar unido por medio de un átomo de nitrógeno o carbono. Los $-(\text{bicicloheterociclos de 7 a 10 miembros})$ representativos incluyen -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -coumarinilo, -indolilo, -indolizililo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4*H*-quinolizililo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalacililo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - β -carbolinilo, -indolinilo, -isoindolinilo, -1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, -1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, -pirrolopirrolilo y similares.

55 $-(C_3-C_{12})$ cicloalcoxi" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono está sustituido por un átomo de oxígeno. Los (C_3-C_{12}) cicloalcoxi representativos son -oxiranilo, -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo, -tetrahidro-2*H*-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.

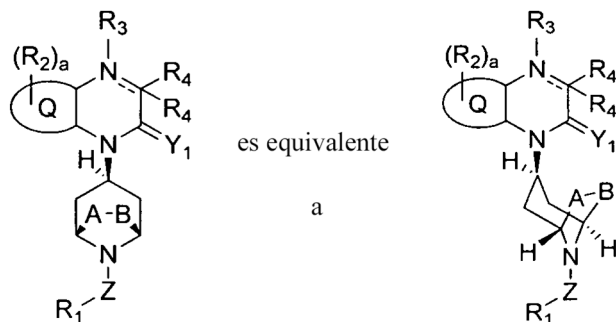
60 $-(C_3-C_7)$ cicloalcoxi" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono está sustituido por un átomo de oxígeno. Los (C_3-C_7) cicloalcoxi representativos son -oxiranilo, -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo, -tetrahidro-2*H*-piranilo, -1,4-dioxanilo, -oxepanilo y -1,4-dioxepanilo.

65 $-(C_{14})$ arilo" significa una fracción carbocíclica aromática de 14 miembros tal como -antrilo o -fenantrilo.

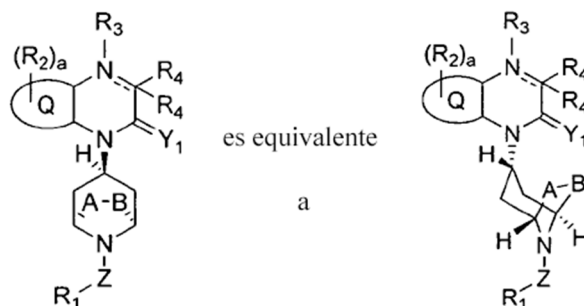
$-(\text{Heterociclo de 5 a 10 miembros})$ " significa un anillo de heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, que incluye

- sistemas de anillo monocíclico y bicíclico, donde al menos un átomo de carbono de uno o los dos anillos está sustituido por un heteroátomo seleccionado independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o al menos dos átomos de carbono de uno o los dos anillos están sustituidos por un heteroátomo seleccionado independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, uno de los anillos de -(heteroarilo de 5 a 10 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. En otra realización, los dos anillos de -(heteroarilo de 5 a 10 miembros) contienen al menos un átomo de carbono. Los -(5- a 10 miembros)heteroarilos representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridacinilo, pirimidilo, pirimidinilo, piracinilo, tiadiazolilo, triacinilo, tienilo, cinnolinilo, ftalacinilo y quinazolinilo.
- "-(Heteroarilo de 5 o 6 miembros)" significa un anillo de heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros donde al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, uno de los anillos de -(heteroarilo de 5 o 6 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. Los -(heteroarilos de 5 o 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridacinilo, pirimidilo, piracinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triacinilo y tiofenilo.
- "-CH₂(halo)" significa un grupo metilo donde uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido sustituido por un halógeno. Los grupos -CH₂(halo) representativos incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br y -CH₂I.
- "-CH(halo)₂" significa un grupo metilo donde dos de los hidrógenos del grupo metilo han sido sustituidos por con un halógeno. Los 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 por un halógeno. Los grupos -C(halo)₃ representativos incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃ y -Cl₃.
- "-Halógeno" o "-halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.
- "Oxo", "=O" y similares tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa un átomo de oxígeno unido por doble enlace a carbono u otro elemento.
- "Tiooxo", "tioxo", "-S" y similares tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa un átomo de azufre unido por doble enlace a carbono u otro elemento.
- En relación con un grupo U₁, U₂, U₃, U₄, U₅, U₆ y/o U₇, cuando cada uno de dicho grupo se selecciona como un "enlace" o un "enlace sencillo", los grupos adyacentes están unidos directamente por ese enlace. Por ejemplo, cuando U₂ es un enlace sencillo entonces U₁ y U₃ están unidos directamente del modo siguiente: -U₁-U₃-.
- En relación con un grupo U₁, U₂, U₃, U₄, U₅, U₆ y/o U₇, cuando cada uno de dicho grupo está ausente entonces los grupos adyacentes están unidos directamente. Por ejemplo, cuando U₂ está ausente entonces U₁ y U₃ están unidos directamente del modo siguiente: -U₁-U₃-. Como otro ejemplo, cuando U₅ y U₆ están todos ausentes entonces U₄ y U₇ están unidos directamente del modo siguiente: -U₄-U₇-.
- "Puente (C₂-C₆)" tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa una cadena de hidrocarburos que contiene de 2 a 6 átomos de carbono que unen dos átomos del anillo de piperidina de Fórmula (I) para formar un sistema de anillo bicíclico fusionado. Por ejemplo, los compuestos de la descripción pueden comprender un puente (C₂-C₆) que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente (C₂-C₆)). Los compuestos de ejemplo de la descripción incluyen los que poseen 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)). Los ejemplos de compuestos donde A-B pueden formar conjuntamente un puente (C₂-C) incluyen compuestos que comprenden los siguientes sistemas de anillo: 8-aza-biciclo[3.2.1]octano; 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano; 10-aza-biciclo[4.3.1]decano; 11-aza-biciclo[5.3.1]undecano; y 12-aza-biciclo[6.3.1]dodecano. Los ejemplos de un puente (C₂-C₆) que contiene -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆) incluyen -HC=CH-, -CH₂-HC=CH-, -HC=CH-CH₂-, -CH₂-HC=CH-CH₂- y similares. Los ejemplos de un puente (C₂-C₆) que contiene -O- en el puente (C₂-C₆) incluyen -CH₂-O-CH₂- (que contiene 2 átomos de carbono), -CH₂-O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-CH₂- (cada uno de los cuales contiene 3 átomos de carbono), -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂- (cada uno de los cuales contiene 4 átomos de carbono) y similares.
- En los compuestos de la descripción 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-C)), para, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I),

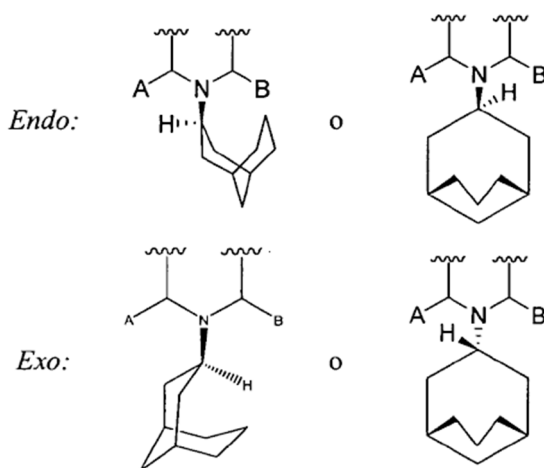
el puente *endo* de ejemplo:



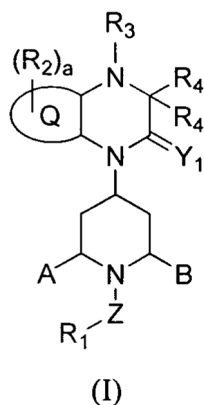
- 5 En los compuestos de la descripción que comprenden un puente que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (por ejemplo, A-B pueden formar conjuntamente un puente (C₂-C₆)), para, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), el puente *exo* de ejemplo:



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

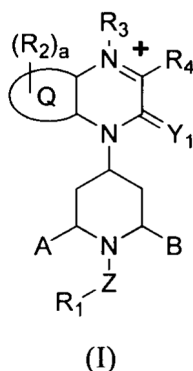


Tal como se usa en la presente memoria descriptiva en relación con la Fórmula (I), cuando la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está ausente, entonces se entiende que la Fórmula (I) aparece del modo siguiente:

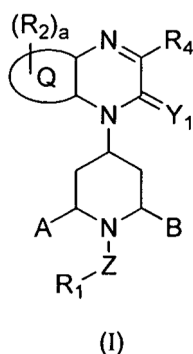


es decir, el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q contiene un enlace sencillo entre el carbono del anillo al que están unidos los grupos R₄ y el nitrógeno del anillo adyacente.

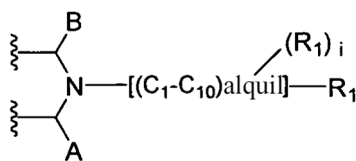
5 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva en relación con la Fórmula (I), cuando la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q indica la presencia de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, entonces se entiende que la Fórmula (I) aparece del modo siguiente:



10 es decir, el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q contiene un doble enlace entre el carbono del anillo al que está unido el grupo R₄ y el nitrógeno del anillo adyacente. Cuando R₃ está ausente y la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q indica la presencia de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, entonces se entiende que la Fórmula (I) aparece del modo siguiente:



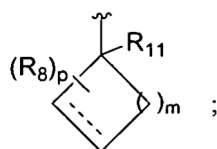
20 "-[(C₁-C₁₀)alquilo opcionalmente sustituido por R₁]_h-" tal como se usa en la presente memoria descriptiva en relación con Z significa que, cuando h es 0, Z es un enlace sencillo. También en relación con "-[(C₁-C₁₀)alquilo opcionalmente sustituido por R₁]_h-" , cuando h es 1 significa que el Z-R₁ unido al anillo de piperidina que contiene los sustituyentes A y B aparece, según se entiende, del modo siguiente:



donde, cuando i es 0, el $-(C_1-C_{10})$ alquil- está sin sustituir por un grupo R_1 en cualquier posición distinta al átomo de carbono eliminado más alejado del anillo de piperidina que lleva los sustituyentes A y B; y, cuando i es 1, el $-(C_1-C_{10})$ alquil- está sustituido por un grupo R_1 en el átomo de carbono eliminado más alejado del anillo de piperidina que lleva los sustituyentes A y B y sustituido por otro grupo R_1 seleccionado independientemente en cualquier átomo de carbono del $-(C_1-C_{10})$ alquil- que incluye en el átomo de carbono más alejado eliminado del anillo de piperidina que lleva los sustituyentes. En una realización, el otro grupo R_1 seleccionado independientemente se selecciona de entre:

(a) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alqueno, $-(C_2-C_{10})$ alquino, $-O(C_1-C_6)$ alquilo y $-($ heterociclo de 3 a 7 miembros $)$ -, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

(b)

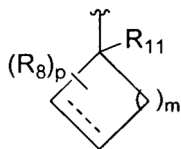


(i)

En otra realización, el otro grupo R_1 seleccionado independientemente se selecciona de entre:

(a) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alqueno, $-O(C_1-C_6)$ alquilo y $-($ heterociclo de 5 o 6 miembros $)$ -, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

(b)



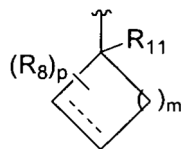
(i)

donde R_{11} es $-H$ y m es un número entero seleccionado de entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7;

En otra realización, el otro grupo R_1 seleccionado independientemente se selecciona de entre:

(a) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alqueno, $-(C_2-C_{10})$ alquino y $-($ heterociclo de 5 o 6 miembros $)$ -, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

(b)

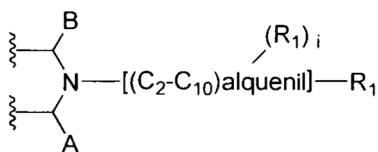


(i)

donde R_{11} es $-H$ y m es un número entero seleccionado de entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7;

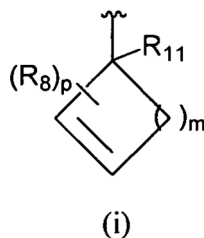
En otra realización, el grupo R_1 se selecciona independientemente de entre:

" $-(C_2-C_{10})$ alqueno opcionalmente sustituido por R_1 -" tal como se usa en la presente memoria descriptiva en relación con $Z-R_1$ significa que se entiende que el $Z-R_1$ unido al anillo de piperidina que lleva los sustituyentes A y B aparece del modo siguiente:

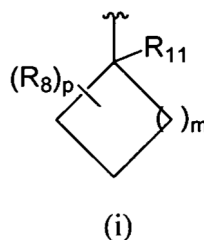


5 donde, cuando i es 0, el $-(C_2-C_{10})$ alquenil- está sin sustituir por un grupo R_1 en cualquier posición distinta que en el átomo de carbono más alejado eliminado del anillo de piperidina que lleva los sustituyentes A y B; y, cuando i es 1, el $-(C_2-C_{10})$ alquenil- está sustituido por un grupo R_1 en el átomo de carbono más alejado eliminado del anillo de piperidina que lleva los sustituyentes A y B y sustituido por otro grupo R_1 seleccionado independientemente en cualquier átomo de carbono del $-(C_2-C_{10})$ alquenil- que incluye en el átomo de carbono más alejado eliminado del anillo de piperidina que lleva los sustituyentes A y B.

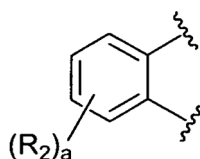
10 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva en relación con la fórmula (i) de R_1 ; cuando la línea discontinua está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, entonces se entiende que la fórmula (i) aparece del modo siguiente



15 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva en relación con la fórmula (i) de R_1 , cuando la línea discontinua está ausente, entonces se entiende que la fórmula (i) aparece del modo siguiente

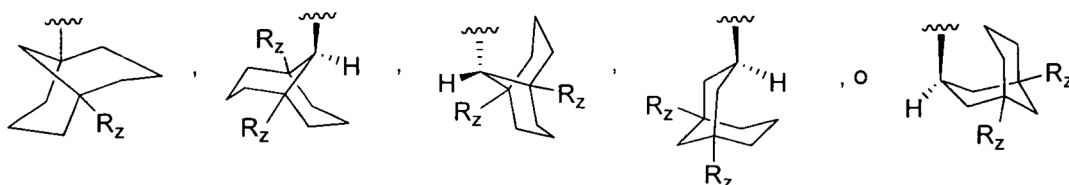


20 La frase "benzo", "grupo benzo" y similares, cuando se usa en relación con el grupo Q, significa



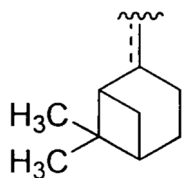
25 donde R_2 y a se definen anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de Fórmula (I).

30 En una realización, se entiende que la frase "biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido" y similares cuando se usa en relación con el grupo R_1 opcionalmente sustituido se refiere a una de las estructuras mostradas a continuación:

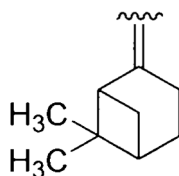


donde los sustituyentes son tal como se define anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de Fórmula (I); y donde en uno o más realizaciones, el grupo R₁ opcionalmente sustituido comprende uno o más de las estructuras biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituidas citadas anteriormente.

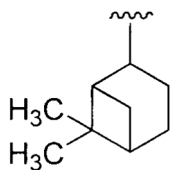
5 En una realización, la frase "-(C₆-C₁₄)bicicloalquilo opcionalmente sustituido" significa



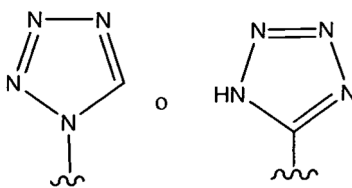
10 donde la línea discontinua denota la presencia o ausencia de un enlace. Cuando la línea discontinua está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace, entonces se entiende que el grupo anterior aparece del modo siguiente



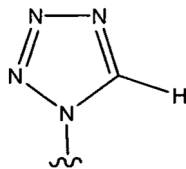
15 y cuando la línea discontinua está ausente, entonces se entiende que el grupo -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo opcionalmente sustituido aparece del modo siguiente



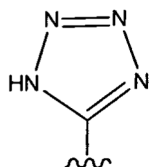
20 La frase "grupo tetrazolilo" significa



25 En una realización, el grupo tetrazolilo es



En otra realización, el grupo tetrazolilo es



30

- 5 Cuando un primer grupo está "sustituido por uno o más" segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo están sustituidos por un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o más, cada segundo grupo puede ser el mismo o diferente. En una realización, un primer grupo está sustituido por hasta tres segundos grupos. En otra realización, un primer grupo está sustituido por uno o dos segundos grupos. En otra realización, un primer grupo está sustituido por dos segundos grupos. En otra realización, un primer grupo está sustituido por dos segundos grupos y cada segundo grupo es idéntico. En otra realización, un primer grupo está sustituido por sólo un segundo grupo.
- 10 El término "animal" incluye, pero no se limita a, un animal humano o no humano, tal como un animal de compañía o de ganado, por ejemplo, una vaca, mono, babuino, chimpancé, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya.
- 15 La frase "derivado farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción.
- 20 En una realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, isómero geométrico y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, isómero geométrico y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción.
- 45 En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un solvato, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un profármaco, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una forma radiomarcada, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un estereoisómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un enantiómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un diastereómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una forma estereoisomérica distinta de un estereoisómero, un enantiómero y un diastereómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una mezcla racémica, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un isómero geométrico, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción.
- 65 La frase "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, es cualquier sal

farmacéuticamente aceptable que puede prepararse a partir de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo que incluye una sal formada a partir de un grupo funcional ácido y básico, tal como un grupo nitrógeno, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, ácido citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucoronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, *p*-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye una sal preparada a partir de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amonio y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; dicitohexilamina; tributilamina; piridina; picolina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-(C₁-C₃)alquilaminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi)etilamina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-[(C₁-C₃)alquil]-*N*-(hidroxi-(C₁-C₃)alquil)-aminas, tal como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxi)etilamina, o tri-(2-hidroxi)etilamina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, una sal de sulfato, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de ácido bencenosulfónico, una sal de ácido *para*-toluensulfónico o una sal de ácido fumárico. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato o una sal de sulfato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sulfato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *para*-toluensulfónico. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido fumárico. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de ácido fumárico contiene aproximadamente un equivalente de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y aproximadamente 0,5 equivalentes de ácido fumárico, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 equivalentes de ácido fumárico en una realización, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes de ácido fumárico en otra realización, de aproximadamente 0,44 a aproximadamente 0,56 equivalentes de ácido fumárico en otra realización, o de aproximadamente 0,47 a aproximadamente 0,53 equivalentes de ácido fumárico en otra realización. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de ácido fumárico contiene un equivalente de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y 0,5 equivalentes de ácido fumárico. Un experto en la materia reconocerá que, por ejemplo, las sales de adición ácida de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo pueden prepararse por reacción de los compuestos con el ácido apropiado mediante diversos procedimientos conocidos.

Los compuestos de la descripción proporcionados en la presente memoria descriptiva también comprenden todos los solvatos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo. 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 sustituido por fósforo con una molécula de disolvente, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato cuando la razón molar entre molécula de disolvente:molécula de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo es 2:1, 1:1 o 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica grados diversos de unión iónica y covalente, que incluye unión a hidrógeno. En determinados casos, el solvato puede aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. Así, "solvato", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, comprende tanto la fase de solución como los solvatos que pueden aislarse. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción puede estar presente como una forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol y similares, y se pretende que la descripción incluya el compuesto solvatado y no solvatado de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por formas de fósforo. Como "hidrato" se refiere a un subgrupo de solvatos en particular, es decir, cuando la molécula de disolvente es agua, los hidratos se incluyen en los solvatos de la descripción.

La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Por ejemplo, Caira y col., "Preparation and Crystal Characterization of a Polymorph, a Monohydrate, and an Ethyl Acetate Solvate of the Antifungal Fluconazole", *J. Pharmaceut. Sci.*, **93**(3):601-611 (2004), describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares en Van Tonder y col., "Preparation and Physicochemical Characterization of 5 Niclosamide Solvates and 1 Hemisolvate", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **5**(1): Article 12 (2004) y Bingham y col., "Over one hundred solvates of sulfatiazole", *Chem. Comm.*, pág. 603-604 (2001). En una realización, un proceso no limitativo implica la disolución del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo en una cantidad deseada del disolvente deseado (orgánico, agua o mezclas de los mismos) a temperaturas por encima de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, enfriando la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y el aislamiento de los cristales mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, filtración. Pueden usarse técnicas analíticas, por ejemplo, espectroscopia de infrarrojo, para mostrar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

La descripción también se refiere a profármacos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con

fósforo. Los "profármacos" son conocidos en la técnica y, aunque no poseen necesariamente ninguna actividad farmacéutica como tal, se considera que son cualquier vehículo o vehículos unidos de forma covalente que liberan el fármaco principal activo *in vivo*. En general, dichos profármacos serán un derivado funcional de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de Fórmula (I) que puede convertirse fácilmente *in vivo*, por ejemplo, siendo metabolizado, en el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo requerido de Fórmula (I). Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco derivados adecuados, por ejemplo, en Bundgaard, ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier, Ámsterdam (1985); Colowick y col., "Drug and Enzyme Targeting, Part A", Widder y col., ed., *Methods in Enzymology*, Vol. 112, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen y Bundgaard, ed., Harisood Academic Publishers, capítulo 5, pág. 113-191 (1991); Bundgaard y col., "(C) Means to Enhance Penetration (1) Prodrugs as a means to improve the delivery of peptide drugs", *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard y col., "Glycolamide Esters as Biolabile Prodrugs of Carboxylic Acid Agents: Synthesis, Stability, Bioconversion, and Physicochemical Properties", *J. Pharmaceut. Sci.* 77(4):285-298 (1988); y Kakeya y col., "Studies on Prodrugs of Cephalosporins. I. Synthesis and Biological Properties of Glyciloxygenyloximathyl and Glycilaminebenzoyloxymethyl Esters of 7p-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]3-methyl-3-cephem-4-carboxylic Acid", *Chem. Pharm. Bull.* 32:692-698 (1984).

Además, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo pueden sustituirse por un isótopo radiactivo de hidrógeno, carbono u otros átomos. Dicha "variedad radiomarcada", "forma radiomarcada" y similares de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo, cada una de las cuales se incluye dentro de la descripción, es útil como una herramienta de investigación y/o diagnóstico en estudios farmacocinéticos sobre metabolismo y en ensayos de unión. "Radiactivo", tal como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un átomo, significa un átomo que comprende un átomo radiactivo y por tanto la radioactividad específica del mismo está por encima del nivel basal de radioactividad. Los ejemplos de isótopos radiactivos que pueden incorporarse en un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I , respectivamente. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de entre hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de entre hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de entre hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de entre ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de entre ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de entre ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de entre ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P y ^{125}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de entre ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P y ^{125}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo radiomarcado contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de entre ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P y ^{125}I .

Los compuestos radiomarcados de la descripción pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tritidos introduciendo tritio en el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo en particular, por ejemplo, por deshalogenación catalítica con tritio. Este procedimiento puede incluir la reacción de un precursor sustituido por halógeno de manera adecuada de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo con gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Pueden encontrarse otros procedimientos adecuados para preparar compuestos tritidos en Filer, "The Preparation and Characterization of Tritiated Neurochemicals", *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, E. Buncl y col., ed., capítulo 6, pág. 155-192 (1987). Pueden prepararse compuestos marcados con ^{14}C empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C . Pueden prepararse compuestos que contienen piperacina enriquecida isotópicamente con ^{13}C y/o ^{15}N tal como se describe, por ejemplo, en la Figura 5A y en la descripción asociada, de la patente de EE.UU. n.º 7.355.045-B2. Los compuestos radiomarcados que contienen ^{18}F en la posición 6 de un anillo de anilina pueden prepararse tal como se describe en la columna 27 de la patente de EE.UU. n.º 6.562.319-B2.

Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo puede contener uno o más centros asimétricos

y así puede dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas de estereoisómeros. Salvo que se indique específicamente de otro modo, la descripción comprende compuestos con todas dichas formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de las mismas. La técnica reconoce que un isómero geométrico está incluido en los estereoisómeros (véanse, por ejemplo, las definiciones de "estereoisómeros" e "isómeros cis-trans" que aparecen en el IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2ª Ed. (el "Libro de Oro"), McNaught y col., ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)). Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo contiene un doble enlace olefínico u otro centro de asimetría geométrica, y salvo que se indique específicamente de otro modo, se entiende que incluye todos los "isómeros geométricos", por ejemplo, los isómeros geométricos E y Z. Salvo que se indique específicamente de otro modo, se pretende incluir en la descripción también a todos los "tautómeros", por ejemplo, los tautómeros de cetona-enol, ácido amida-imídico, lactama-lactima, enamina-imina, amina-imina y enamina-enimina.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "estereoisómero", "forma estereoisomérica" y similares son términos generales para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí ("diastereómeros").

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

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no puede superponerse a su imagen especular y es así ópticamente activa cuando el enantiómero gira en el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular gira en el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

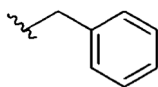
El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros que es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula. Los isómeros ópticos de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo pueden obtenerse por técnicas conocidas tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o una base ópticamente activos.

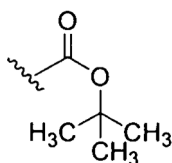
La pureza óptica puede expresarse en términos de exceso enantiomérico (% ee), que se determina mediante la fórmula:

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

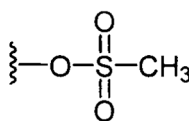
El término "MeOH" significa metanol, es decir, alcohol metílico. El término "EtOH" significa etanol, es decir, alcohol etílico. El término "Et₂O" significa éter dietílico, es decir, etoxietano. El término "THF" significa tetrahidrofurano. El término "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida. El término "DCM" significa cloruro de metileno, es decir, diclorometano o CH₂Cl₂. El término "DCE" significa 1,2-dicloroetano. El término "EtOAc" significa acetato de etilo. El término "MeCN" significa acetonitrilo. El término "DMSO" significa dimetilsulfóxido, es decir, metilsulfonilmetano. El término "MTBE" significa éter *tert*-butilmetílico, es decir, 2-metoxi-2-metilpropano. El término "AcOH" significa ácido acético. El término "TEA" significa trietilamina. El término "DIEA" significa *N,N*-di-*iso*-propiletilamina o *N*-etil-*N*-*iso*-propilpropan-2-amina. El término "TMSBr" significa bromuro de trimetilsililo, es decir, bromotrimetilsilano. El término "TMSCl" significa trimetilsililcloruro o (CH₃)₃SiCl. El término "Bn" significa bencilo, es decir:



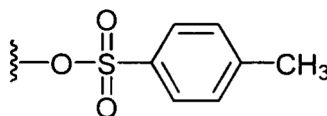
El término "BOC" significa *tert*-butiloxycarbonilo, es decir:



El término "mesilato" significa:



El término "tosilato" significa:



5

El término "EII" significa enfermedad inflamatoria intestinal. El término "SII" significa síndrome del intestino irritable. El término "ELA" significa esclerosis lateral amiotrófica.

10 La frase "cantidad efectiva", cuando se usa en relación con un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo, significa una cantidad efectiva para: (a) tratar o prevenir una dolencia o un síntoma de la misma; (b) inhibir de forma detectable la función de receptor ORL-1 en una célula; o (c) activar de forma detectable la función de receptor ORL-1 en una célula.

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

20 Los términos "modular", "modulación" y similares tal como se usa en la presente memoria descriptiva 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 en la regulación normal de la actividad del receptor. Los compuestos que modulan la actividad del receptor incluyen agonistas, agonistas parciales, antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales/antagonistas mixtos y compuestos que influyen directa o indirectamente en la regulación de la actividad del receptor.

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

35 Las frases "tratamiento de", "tratar" y similares incluyen la mejoría o el cese de una dolencia o un síntoma de la misma. En una realización, el tratamiento incluye la inhibición, por ejemplo, la disminución de la frecuencia global de episodios de una dolencia o un síntoma de la misma.

40 Las frases "prevención de", "prevenir" y similares incluyen la evitación del inicio de una dolencia o un síntoma de la misma.

Un "trastorno" incluye, pero no se limita a, las dolencias definidas anteriormente.

45 En caso de duda en relación con la concordancia entre una estructura química representada y un nombre químico, prevalecerá la estructura química representada.

50 Se observará que varias características de la descripción que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización salvo que se excluya específicamente en la presente memoria descriptiva. A su vez, varias características de la descripción que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado y/o en cualquier subcombinación adecuada salvo que se excluya específicamente en la presente memoria descriptiva.

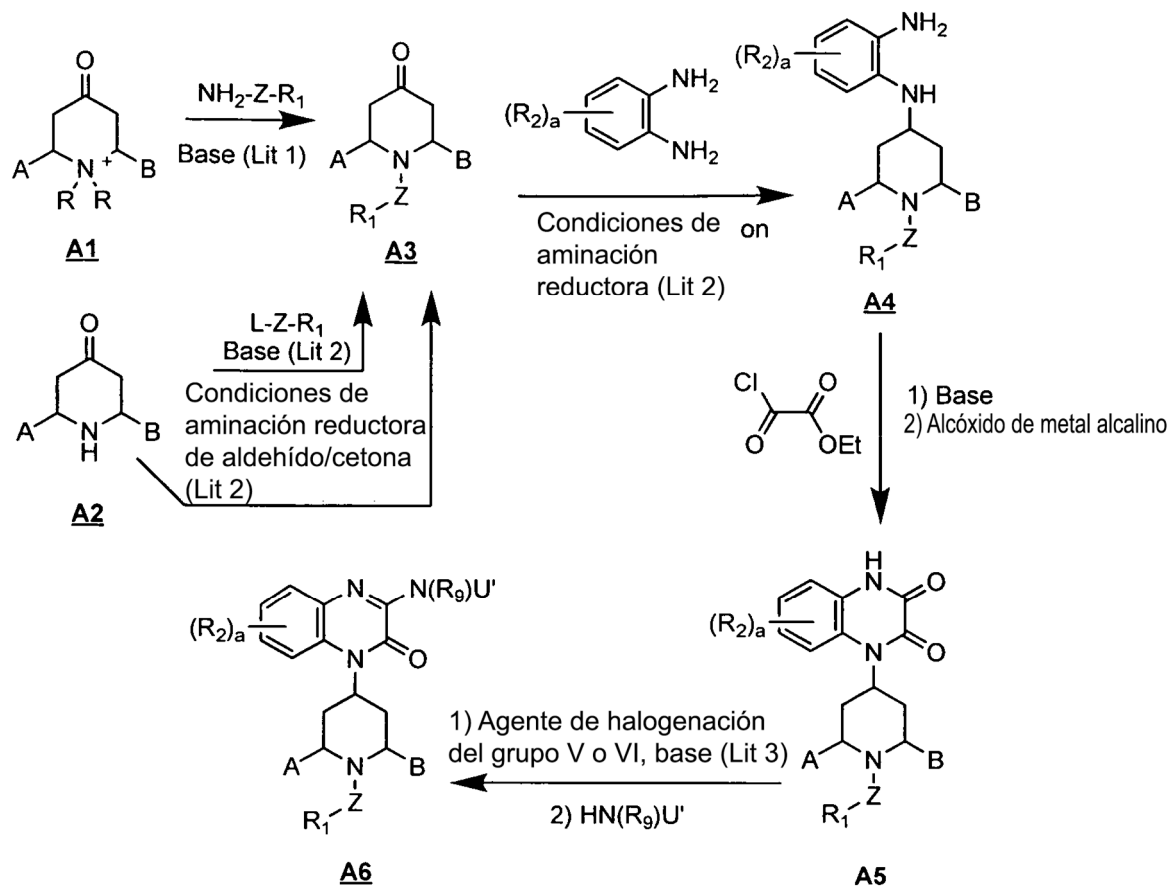
4.3 Procedimientos para preparar los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo

55 Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo pueden prepararse usando síntesis orgánica convencional, a la vista de la presente descripción, e incluyendo los siguientes procedimientos ilustrativos mostrados en los esquemas que se recogen a continuación donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₉, Q, Y₁, Y, Z, A, B, a, x y la línea discontinua son tal como se define anteriormente, L es un grupo saliente de halógeno tal como Br o I, L' es F o Cl, R es -(C₁-C₄)alquilo o -CF₃ y R' es -(C₁-C₄)alquilo. Por sencillez, en los esquemas siguientes el grupo Q de ejemplo es

benzo que a veces está sin sustituir con R₂; sin embargo, los esquemas son aplicables también a benzo sin sustituir y a cualquiera de los grupos Q de (heteroarilo de 5 o 6 miembros), ya estén sin sustituir u opcionalmente sustituidos.

Esquema A

5



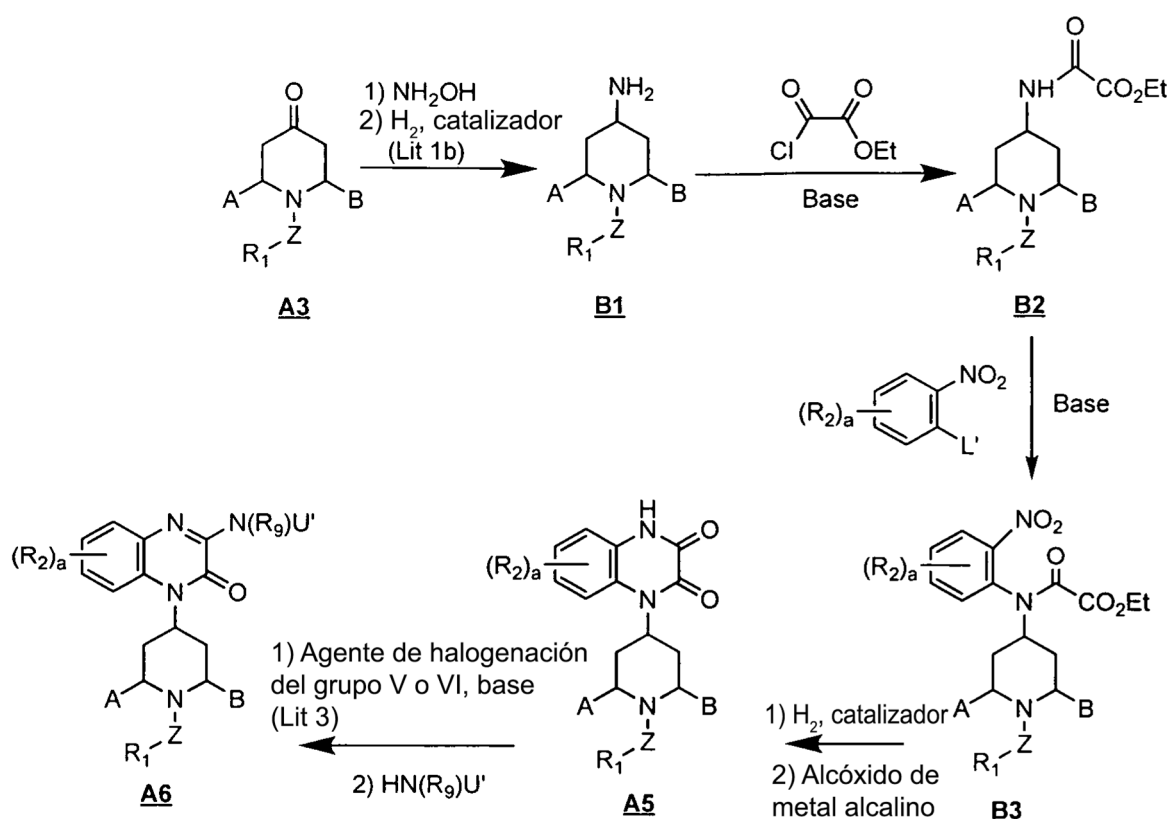
En el Esquema A y los otros esquemas, "Lit 1" se refiere a los procedimientos descritos en las publicaciones Tortolani y col., "A Convenient Synthesis to N-Aryl-Substituted 4-Piperidones", *Org. Lett.* 1:1261-1262 (1999) y/o la publicación PCT internacional n° WO-2005/075.459-A1 de Euro-Celtique S.A., "Lit 2" se refiere a los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. n° 6.635.653 para Goehring y col. y "Lit 3" se refiere a los procedimientos descritos en la publicación Dudash y col., "Synthesis and evaluation of 3-anilino-quinoxalones as glycogen fosforylase inhibitors", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(21):4790-4793 (2005).

Los compuestos de fórmula **A1** y **A2** están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica.

Una sal de piperidinio de estructura **A1** puede hacerse reaccionar con una amina primaria en un disolvente adecuado tal como etanol en condiciones de reflujo en presencia de una base tal como carbonato de potasio tal como se describe en la referencia "Lit 1" para proporcionar el Compuesto 1-(sustituido)piperidina-4-ona **A3**. Tal como se describe en la referencia "Lit 2", el Compuesto **A3** puede prepararse también 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 dimetilformamida, acetonitrilo o sulfóxido de dimetilo 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** puede prepararse también por aminación reductora del Compuesto **A2** con un aldehído o cetona usando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano o metanol, respectivamente. A continuación el Compuesto **A3** puede someterse a aminación reductora con una 1,2-fenilendiamina sustituida o sin sustituir usando 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** puede disolverse en un disolvente adecuado tal como tolueno y hacerse reaccionar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de una base tal como TEA seguido 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** puede

5 disolverse en un disolvente adecuado tal como tolueno y, tal como se describe en la referencia "Lit 3", se hace 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 que se forma un compuesto intermedio, que se cree que comprende una 3-cloroquinoxalin-2-ona y después se hace reaccionar con la amina deseada, por ejemplo, $\text{HN}(\text{R}_9)\text{U}'$, para proporcionar el Compuesto **A6**, tal como se muestra en el Esquema A, donde U' es $-\text{U}_3-\text{U}_4-\text{U}_5-\text{U}_6-\text{U}_7-\text{U}$, $-\text{U}_4-\text{U}_5-\text{U}_6-\text{U}_7-\text{U}$, $-\text{U}_5-\text{U}_6-\text{U}_7-\text{U}$, $-\text{U}_6-\text{U}_7-\text{U}$, $-\text{U}_7-\text{U}$ o $-\text{U}$.

Esquema B



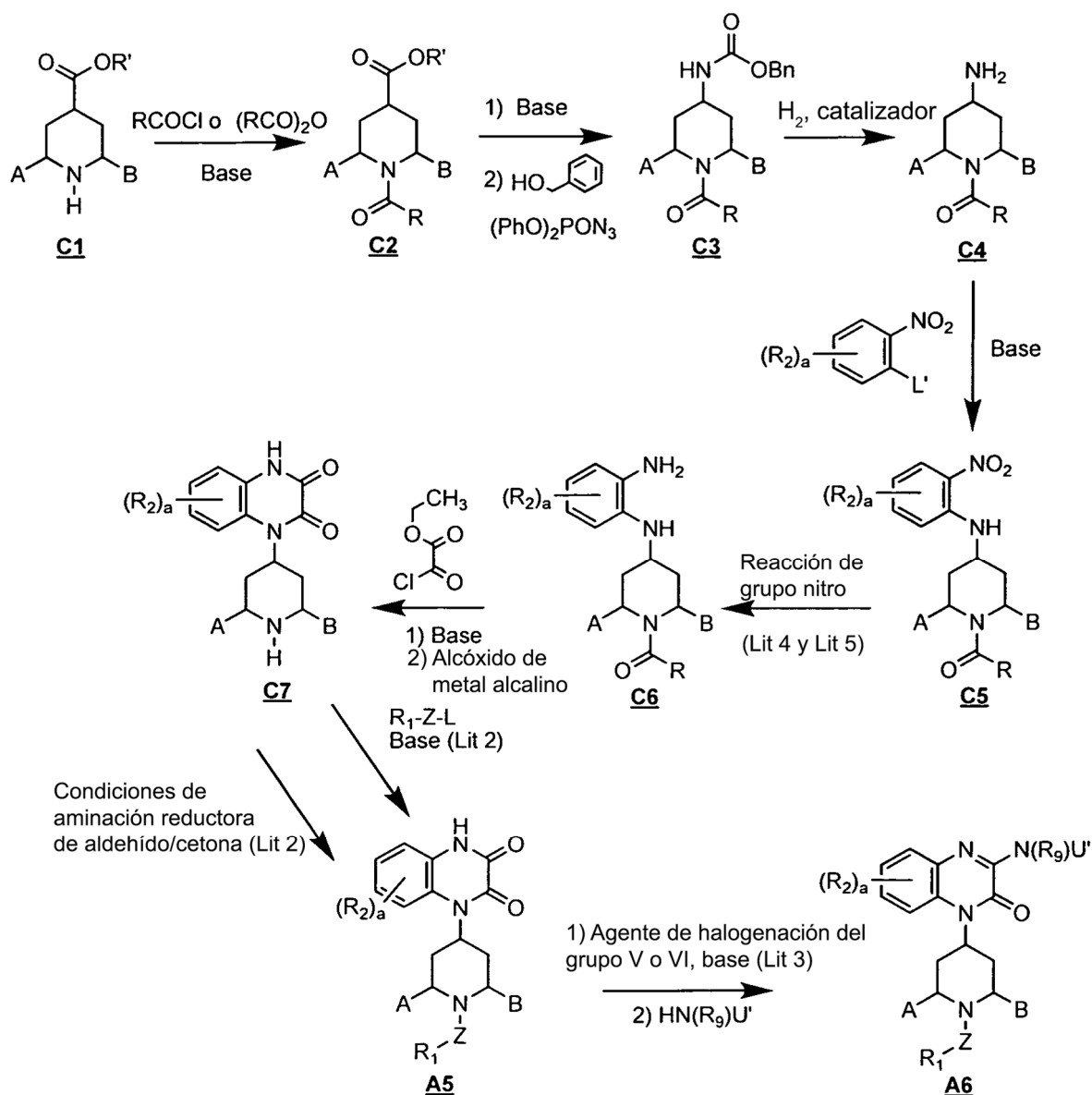
10

En el Esquema B y los otros esquemas, "Lit 1b" se refiere a los procedimientos descritos en la publicación PCT internacional n° WO 2005/075.459-A1 de Euro-Celtique S.A.

15 Tal como se describe en la referencia "Lit 1b", el Compuesto **A3** puede hacerse reaccionar con hidroxilamina acuosa al 50% en un disolvente adecuado tal como hexanos para proporcionar una hidroxilamina intermedia que puede convertirse en una oxima por deshidratación en un disolvente adecuado tal como tolueno en condiciones de reflujo usando un aparato de Dean-Stark. El producto intermedio de oxima puede reducirse al amina Compuesto **B1** de amina primaria por hidrogenación catalítica usando un catalizador tal como rodio sobre alúmina en un disolvente adecuado tal como etanol en atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 atm o más en un aparato adecuado tal como un hidrogenador de Parr de acuerdo con la referencia "Lit 1b". El Compuesto **B1** puede hacerse reaccionar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de una base tal como TEA para proporcionar el Compuesto **B2**. El Compuesto **B2** puede hacerse reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo en condiciones de reflujo para proporcionar el Compuesto **B3**. El Compuesto **B3** puede tratarse con un catalizador de hidrogenación tal como níquel Raney en un disolvente adecuado tal como etanol en atmósfera de hidrógeno, y el producto se trata 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**, que puede convertirse en el Compuesto **A6** tal como se describe en el Esquema A.

30

Esquema C

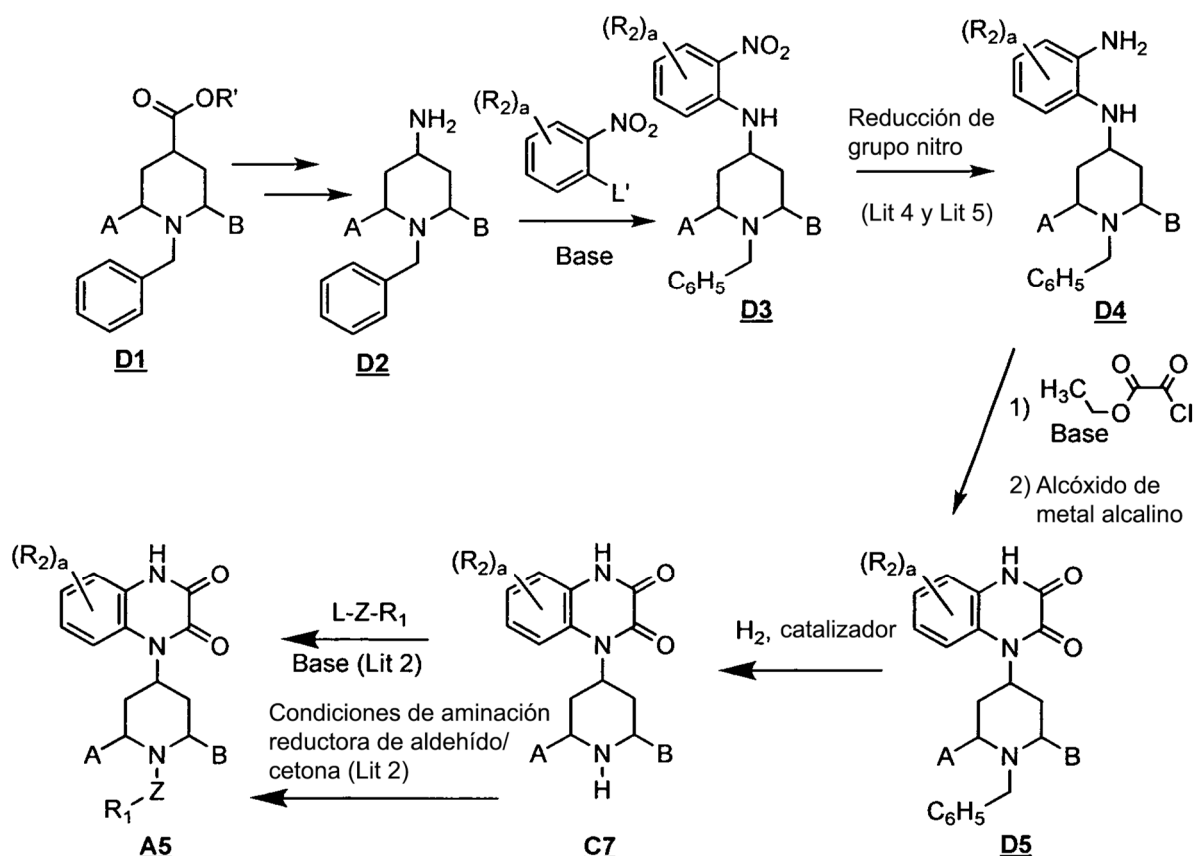


En el Esquema C y los otros esquemas, "Lit 4" se refiere a la referencia Rylander, "Hydrogenation of Nitro Compounds", en *Hydrogenation Methods* pág. 104-116 (Academic Press, Londres, 1985), que proporciona una revisión de los procedimientos disponibles para la reducción de grupos nitro y "Lit 5" se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

El Compuesto **C1** está disponible comercialmente o puede prepararse por procedimientos conocidos en la técnica. El Compuesto **C1** puede hacerse reaccionar con un cloruro ácido $\text{RC}(=\text{O})\text{Cl}$, tal como cloruro de 2,2,2-trifluoroacetilo, o anhídrido $(\text{RC}(=\text{O}))_2\text{O}$, tal como anhídrido 2,2,2-trifluoroacético, y una base tal como TEA en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano para proporcionar el Compuesto **C2**. El Compuesto **C2** puede convertirse en el Compuesto **C3** en un procedimiento en dos etapas por hidrólisis del éster en el ácido carboxílico usando una base apropiada tal como NaOH acuoso, seguido por tratamiento con difenilo fosforacidoato ("PhO)₂P(=O)N₃") y fenilmetanol ("BnOH") en condiciones de reordenación de Curtius. El grupo bencloxicarbonilo del Compuesto **C2** puede eliminarse a continuación en condiciones de hidrogenólisis usando un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, en atmósfera de hidrógeno, para proporcionar el Compuesto **C4**. El Compuesto **C4** puede hacerse reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenzenceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) (similar a las etapas descritas en el Esquema B) para proporcionar el Compuesto **C5**. En la etapa siguiente, el Compuesto **C5** puede convertirse en el Compuesto **C6** usando un catalizador tal como níquel Raney en un disolvente adecuado tal como etanol en atmósfera de hidrógeno tal como se describe en la referencia "Lit 4". El Compuesto **C5** puede también convertirse en el Compuesto **C6** por medios químicos, tal como con cloruro de Zn, Sn(II) o Fe, o usando sulfuros o polisulfuros por la reducción de Zinin tal como se describe en la referencia "Lit 5". El

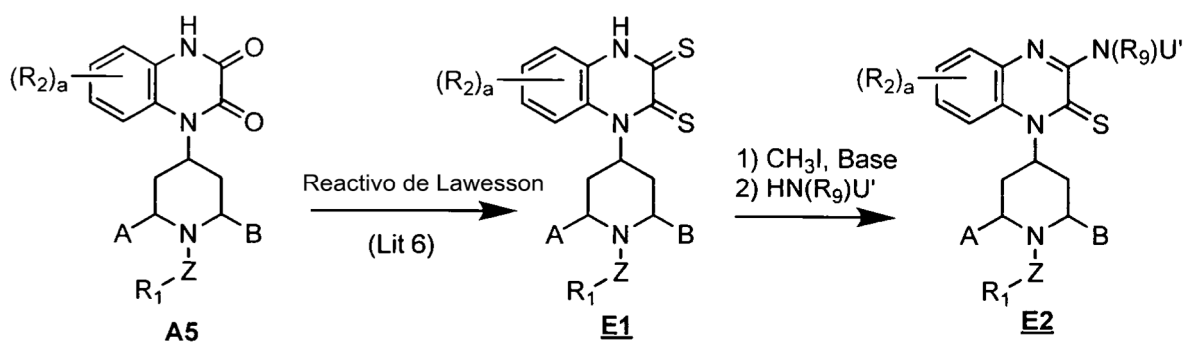
- 5 Compuesto **C6** puede tratarse a continuación con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como TEA en un disolvente adecuado tal como tolueno, seguido por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como etanol para proporcionar el Compuesto **C7**. El Compuesto **A5** puede prepararse por alquilación del Compuesto **C7** con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo o por aminación reductora del Compuesto **C7** con un aldehído o cetona, cada tal como se describe en el Esquema A. Posteriormente, el Compuesto **A5** puede convertirse en el Compuesto **A6** tal como se describe en el Esquema A.

Esquema D



- 10 El Compuesto **D1** está disponible comercialmente o puede prepararse a partir del Compuesto **C1** por procedimientos conocidos en la técnica. El Compuesto **D2** puede prepararse a partir del Compuesto **D1** de una forma similar a la preparación del Compuesto **C4** del Compuesto **C1** en el Esquema C. El Compuesto **D2** puede hacerse reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenzene sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) (similar a las etapas descritas en el Esquema B) para proporcionar el Compuesto **D3**. En la etapa siguiente (similar a las etapas descritas en el Esquema A), el Compuesto **D4** puede tratarse con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de una base tal como TEA 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** puede ser hidrogenolizado usando un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol en atmósfera de hidrógeno para proporcionar el Compuesto **C7**. El Compuesto **A5** puede prepararse por alquilación del Compuesto **C7** con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo o por aminación reductora del Compuesto **C7** con un aldehído o cetona (similar a las etapas descritas en el Esquema A). Posteriormente, el Compuesto **A5** puede convertirse en el Compuesto **A6** tal como se describe en el Esquema A.

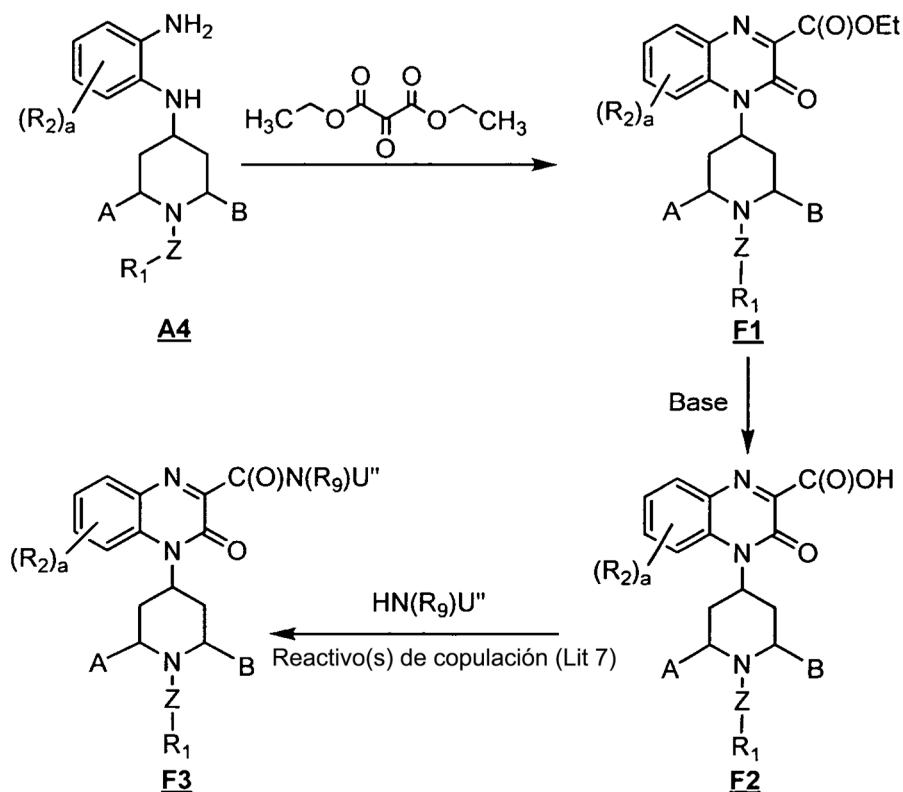
Esquema E



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

El Compuesto **E1**, que comprende una quinoxalina-2,3(1*H*,4*H*)-ditiona, puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto **A5** (es decir, que comprende una quinoxalina-2,3(1*H*,4*H*)-diona) con reactivo de Lawesson (es decir, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiaz-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia "Lit 6". En una realización, el Compuesto **E1** puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto **A5** con reactivo de Lawesson en un disolvente no polar tal como THF o tolueno a una temperatura de aproximadamente 100°C durante aproximadamente 2-3 horas, tal como se muestra anteriormente. Posteriormente, el Compuesto **E2** puede obtenerse del Compuesto **E1** de una forma análoga tal como se describe en el Esquema A para obtener el Compuesto **A6** del Compuesto **A5** con la salvedad de que se usa yoduro de metilo en lugar del agente de halogenación del grupo V o VI.

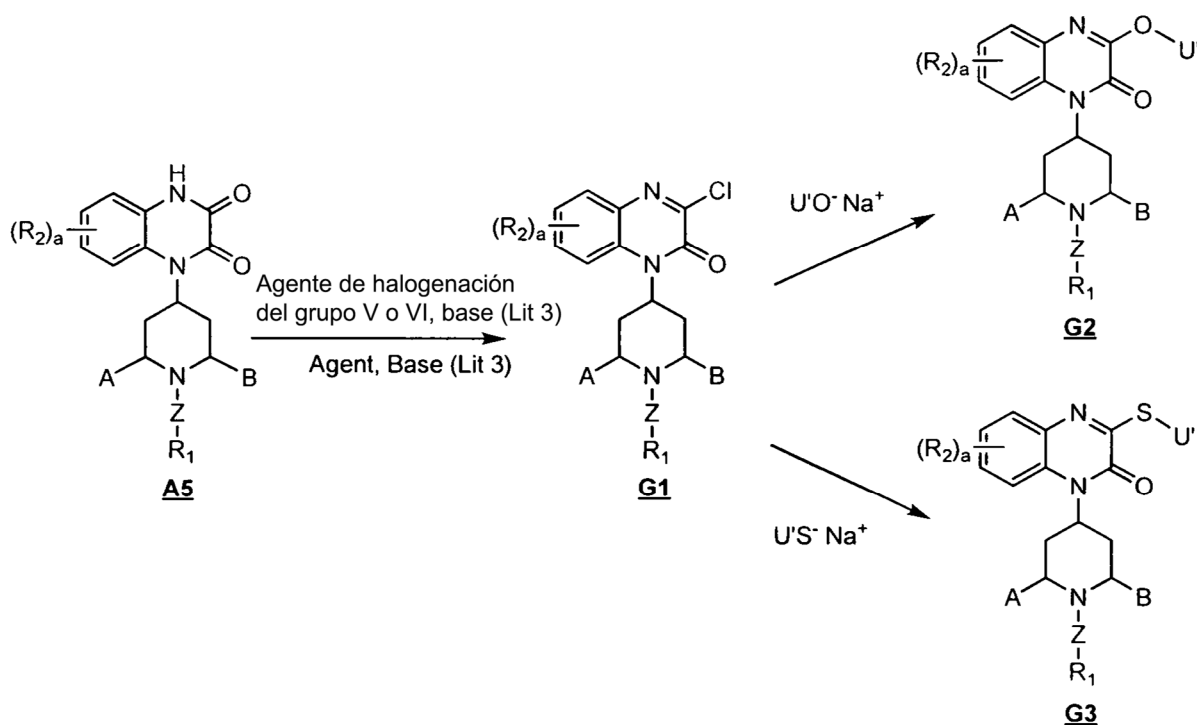
Esquema F



En el Esquema F y los otros esquemas, "Lit 7" se refiere a las referencias Sweet y col., "Synthesis of an Affinity Chromatography Column Designed for Recovery of Labile Proteins", *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **63**(1):99-105 (1975) y/o Keeton y col., "Specific and Sensitive Radioimmunoassay for 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (MOPEG)", *Science* **211**:586-588 (1981).

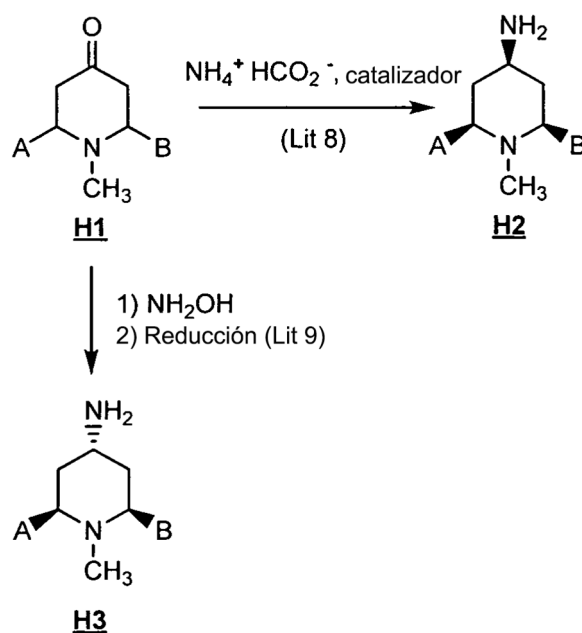
5 El Compuesto **A4** y 2-oxomalonato de dietilo puede disolverse en un disolvente con un alto punto de ebullición, tal como tolueno o xileno, y calentarse en condiciones de reflujo con eliminación azeotrópica de agua para proporcionar el Compuesto **F1**. El Compuesto **F1** puede hidrolizarse al ácido carboxílico **F2** por tratamiento con una base, tal como NaOH acuoso, en un disolvente en condiciones apropiadas, tal como metanol o etanol a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. Al terminar la hidrólisis, la mezcla de reacción se neutraliza, por ejemplo, con HCl diluido, para proporcionar el Compuesto **F2**. El Compuesto **F2** puede convertirse en el derivado de amida **F3** por tratamiento con un agente de copulación, tal como N-(3,3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y TEA, y la amina deseada, por ejemplo, HN(R₉)U" mostrada en el esquema donde U" es -U₅-U₆-U₇-U, -U₇-U, o -U, en un disolvente, tal como DMF, para proporcionar el Compuesto **F3**, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia "Lit 7".

Esquema G



15 El Compuesto **G1** puede obtenerse, por ejemplo, por cloración del Compuesto **A5**, por ejemplo, añadiendo un agente de halogenación del grupo V o VI tal como cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo o pentaclóruo de fósforo, a una mezcla del Compuesto **A5**, DMF, y una base tal como TEA en un disolvente con un alto punto de ebullición, tal como tolueno o xileno, en condiciones de reflujo tal como se describe en la referencia "Lit 3". El Compuesto **G1** puede convertirse en el Compuesto **G2** haciendo reaccionar el primero con la sal U'O- deseada donde U' es tal como se define anteriormente, 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 la sal U'S- deseada, por ejemplo, un tioalcóxido de sodio, el Compuesto **G1** puede convertirse en el Compuesto **G3** en un disolvente adecuado.

Esquema H



5 En el Esquema H y los otros esquemas, "Lit 8" se refiere a Berdini y col., "A modified palladium catalysed reductive amination procedure", *Tetrahedron* **58**:5669-5674 (2002) y "Lit 9" se refiere a Lewin y col., "Molecular Features Associated with Polyamine Modulation of NMDA Receptors", *J. Med. Chem.* **41**:988-995 (1998).

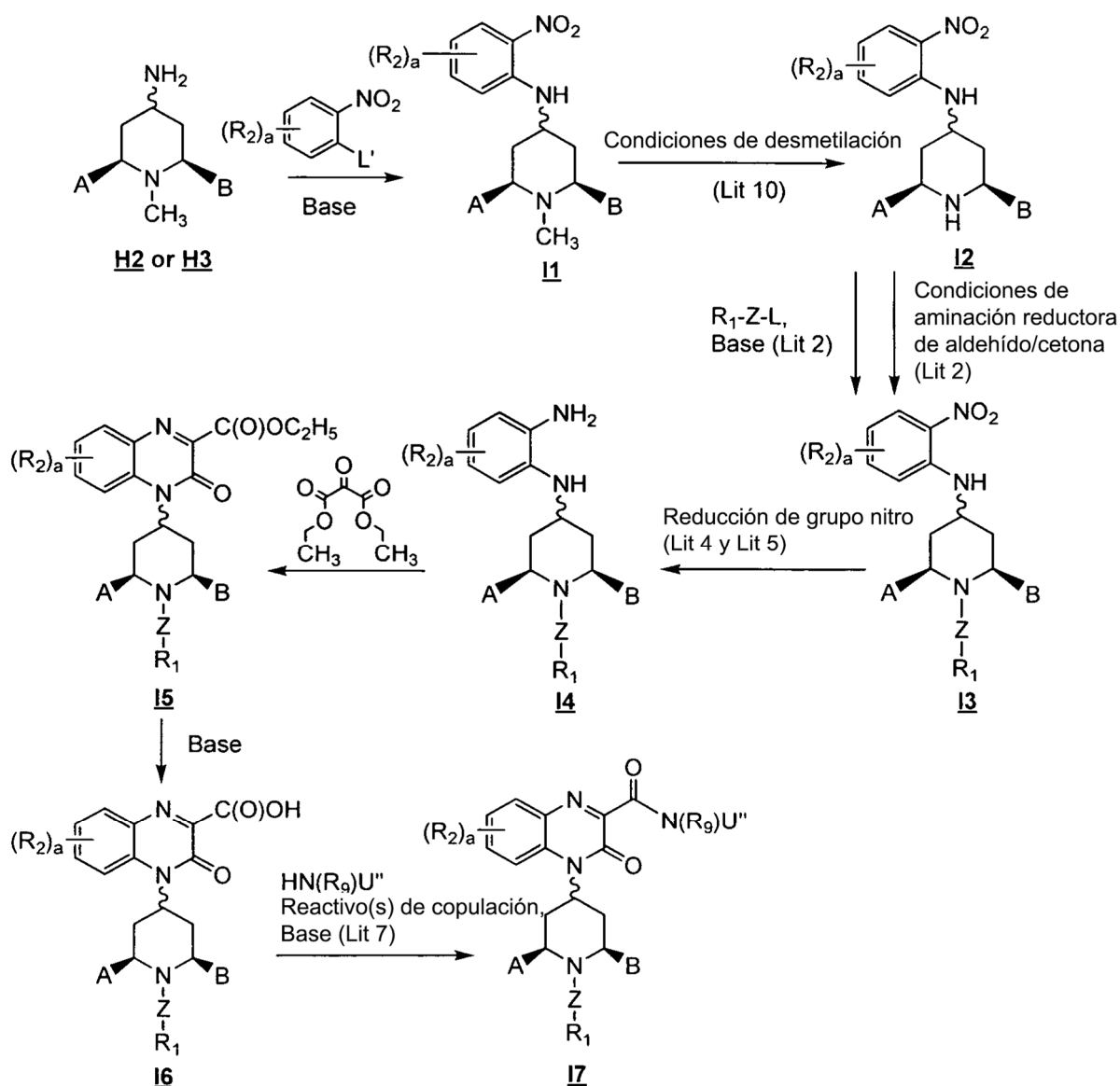
El Compuesto **H1**, donde los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, está disponible comercialmente o puede prepararse por procedimientos conocidos en la técnica.

10 Cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el Compuesto **H1** puede convertirse en el Compuesto **H2**, el isómero "endo", en condiciones de aminación reductora usando, por ejemplo, formato 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". Análogamente, cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el Compuesto **H1**

15 puede hacerse reaccionar con hidroxilamina acuosa en un disolvente tal como hexanos para formar una hidroxilamina intermedia, que puede convertirse en su oxima por deshidratación en un disolvente con un alto punto de ebullición tal como tolueno, en condiciones de Dean-Stark. El producto intermedio de oxima puede convertirse en el Compuesto **H3**, el isómero "exo", por reducción usando, por ejemplo, sodio en propanol tal como se describe en la referencia "Lit 9".

20

Esquema I

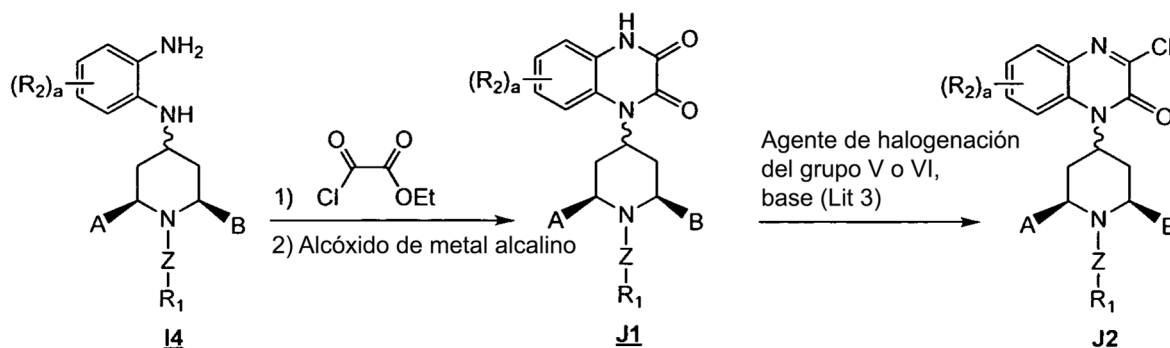


En el Esquema I y los otros esquemas, "Lit 10" se refiere a los procedimientos descritos por Olofson y col., "A New Reagent for the Selective, High-Yield N-Dealkylation of Tertiary Amines: Improved Syntheses of Naltrexone and Nalbuphine", *J. Org. Chem.*, **49**(11):2081-2082 (1984) y Olofson y col., "Value of the Viniloxycarbonyl Unit in Hydroxyl Protection: Application to the Synthesis of Nalorphin", *Tetrahedron Lett.*, **18**:1571-1574 (1977).

Compuestos tales como **I6** e **I7** cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, pueden prepararse tal como se describe en el Esquema I. El Compuesto **H2** (el isómero "endo") o **H3** (el isómero "exo") (cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos) puede convertirse en el Compuesto **I1** por reacción con un 2-halo-1-nitrobenzene 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 **I1** puede ser desmetilado para proporcionar el Compuesto **I2** usando, por ejemplo, 1-clorometilcloroformato en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, seguido por tratamiento con metanol tal como se describe en "Lit 10". El Compuesto **I2** puede convertirse en el Compuesto **I3** (similar a las etapas descritas en la referencia "Lit 2" en el Esquema A). El Compuesto **I3** puede convertirse en el Compuesto **I4** por hidrogenación usando un catalizador en atmósfera de hidrógeno o por medios químicos usando un agente reductor (similar a las etapas descritas en las referencias "Lit 4" y "Lit 5" en el Esquema C). El Compuesto **I4** puede convertirse en el Compuesto **I5** por reacción con 2-oxomalonato de dietilo en un disolvente con un alto punto de ebullición tal como tolueno o xileno en condiciones de reflujo. El Compuesto **I5** puede convertirse en el derivado del ácido carboxílico **I6** por hidrólisis usando una base tal como NaOH acuoso en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, seguido por neutralización usando un ácido tal como HCl diluido. El Compuesto **I6** puede convertirse en el Compuesto **I7** mediante una reacción que emplea un agente de copulación (similar a las etapas descritas en la

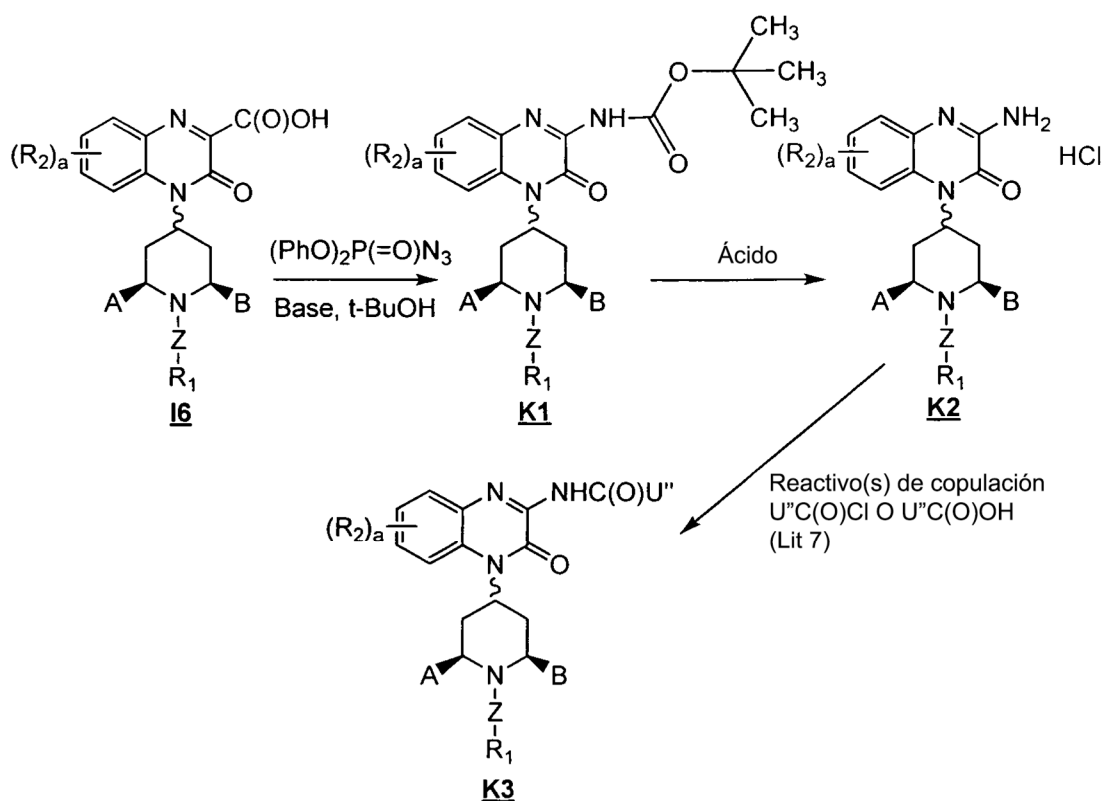
referencia "Lit 7" en el Esquema F).

Esquema J



Los Compuestos tales como **J2** cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, pueden prepararse tal como se describe en el Esquema J. El Compuesto **14** (cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, y el Compuesto **14** puede existir como un isómero "endo" o como un isómero "exo" o como una mezcla de isómeros "endo/exo") y puede convertirse en el Compuesto **J1**, tal como se muestra en el Esquema J, por reacción con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como TEA en un disolvente adecuado tal como diclorometano, seguido por reacción con un alcóxido de metal alcalino, usando los procedimientos descritos en el Esquema A. Estos isómeros "endo" y "exo" pueden separarse cómodamente por cromatografía de columna instantánea. El Compuesto **J1** puede convertirse en el Compuesto **J2** (similar a las etapas descritas anteriormente en el Esquema A).

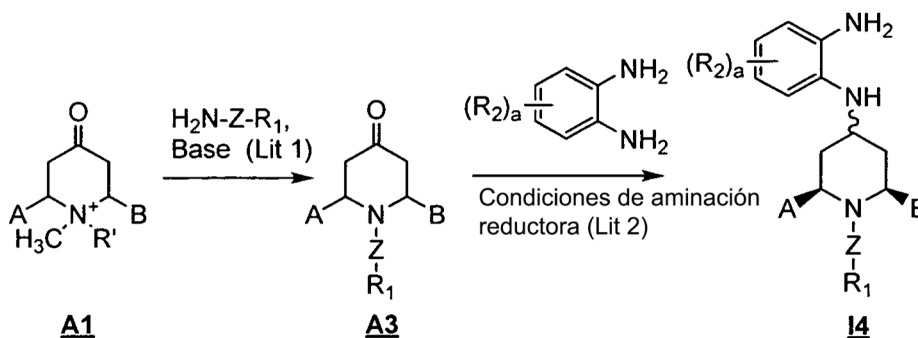
Esquema K



Los Compuestos tales como **K2** y **K3** cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, pueden prepararse tal como se describe en el Esquema K. El Compuesto **16** (cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, y el Compuesto **16** puede existir como un isómero "endo", como un isómero "exo" o como una mezcla de isómeros "endo/exo") y puede convertirse en el Compuesto **K1**, tal como se muestra en el Esquema K, usando difenilfosforilacida y t-butanol en condiciones de reordenación de Curtius (similar a las etapas descritas en el

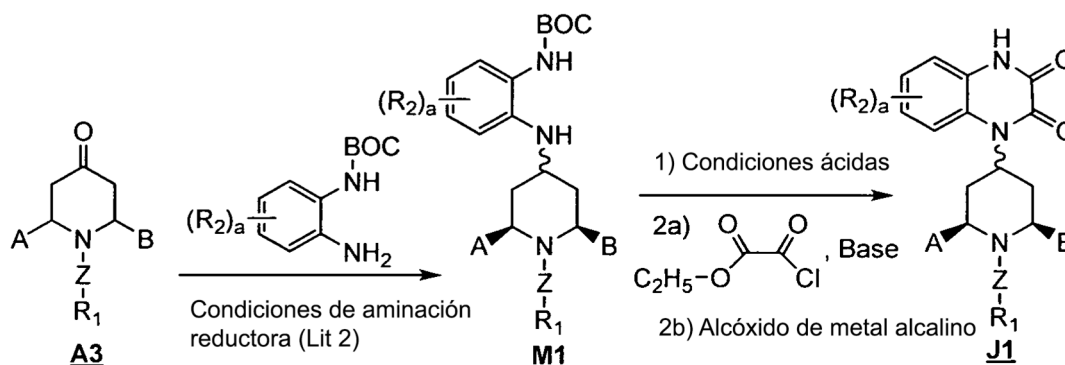
Esquema C). El grupo *tert*-butoxicarbonilo en el Compuesto **K1** puede eliminarse usando condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente tal como dioxano o éter para proporcionar el Compuesto **K2** como la sal de clorhidrato. El Compuesto **K2** puede convertirse en el Compuesto **K3** usando un ácido cloruro U¹³C(O)Cl y una base, tal como TEA, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o DMF, o usando un U¹³C(O)OH de ácido carboxílico, un reactivo de copulación, tal como *N*-(3,3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, y una base, tal como TEA, en un disolvente adecuado, tal como DMF, tal como se describe en las referencias bibliográficas en el Esquema F.

Esquema L



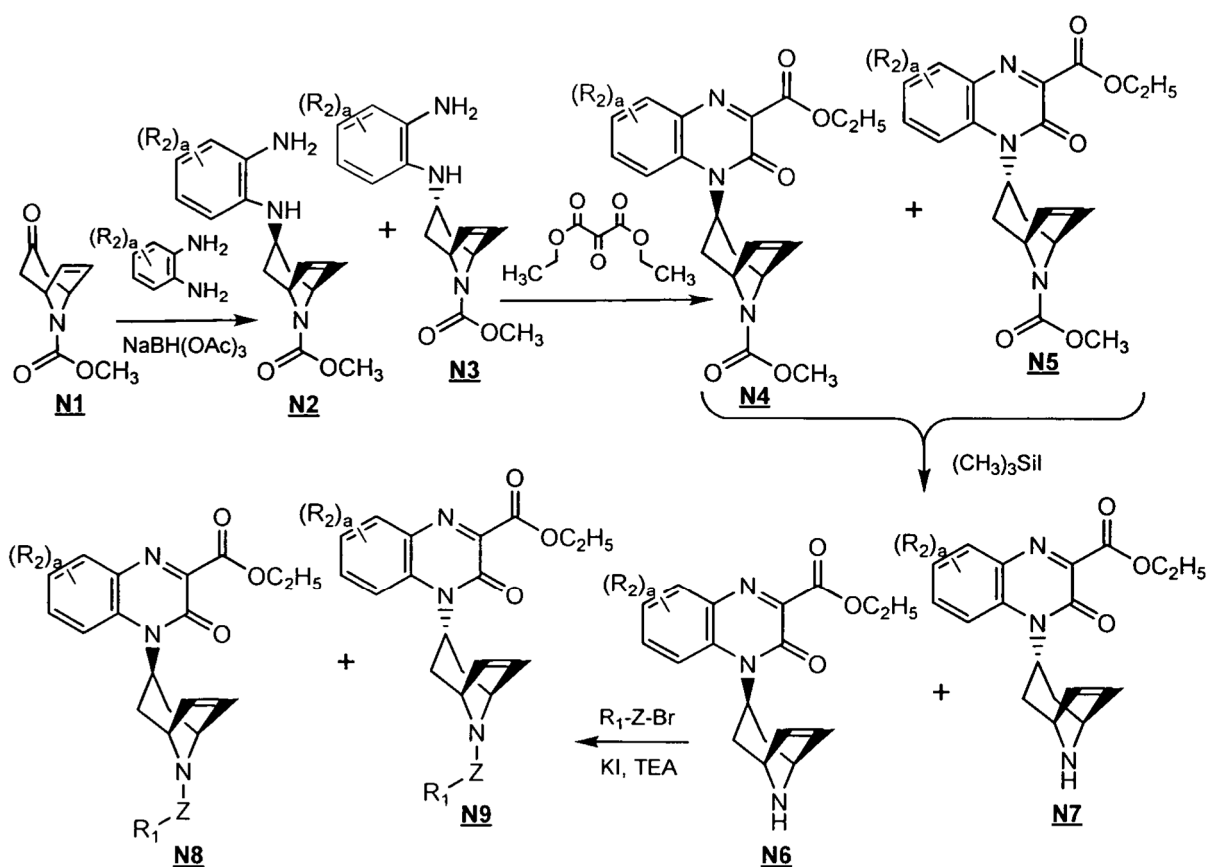
El Compuesto **14** puede prepararse, tal como se muestra en el Esquema L, del Compuesto **A1** (similar a las etapas descritas en el Esquema A). Cuando los grupos A y B sustituyentes del Compuesto **14** forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, los dos isómeros, "exo" y "endo", pueden separarse por cromatografía y pueden convertirse de forma separada en Compuestos tales como **A5**, **A6**, **F2**, **F3** y similares tal como se describe anteriormente en los Esquemas A, B, y F.

Esquema M



Tal como se muestra en el Esquema, el Compuesto **A3** puede convertirse en el Compuesto **M1** en condiciones de aminación reductora usando una 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida protegida con BOC y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano o metanol respectivamente tal como se describe en la referencia "Lit 2". El grupo protector BOC puede eliminarse usando condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl o ácido 2,2,2-trifluoroacético, para proporcionar un producto intermedio que puede convertirse en el Compuesto **J1** en un procedimiento en dos etapas usando 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como TEA, seguido por reacción con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como etanol. Cuando los grupos A y B sustituyentes forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, los isómeros "exo" y "endo" que se obtienen puede separarse cómodamente usando cromatografía de columna instantánea.

Esquema N



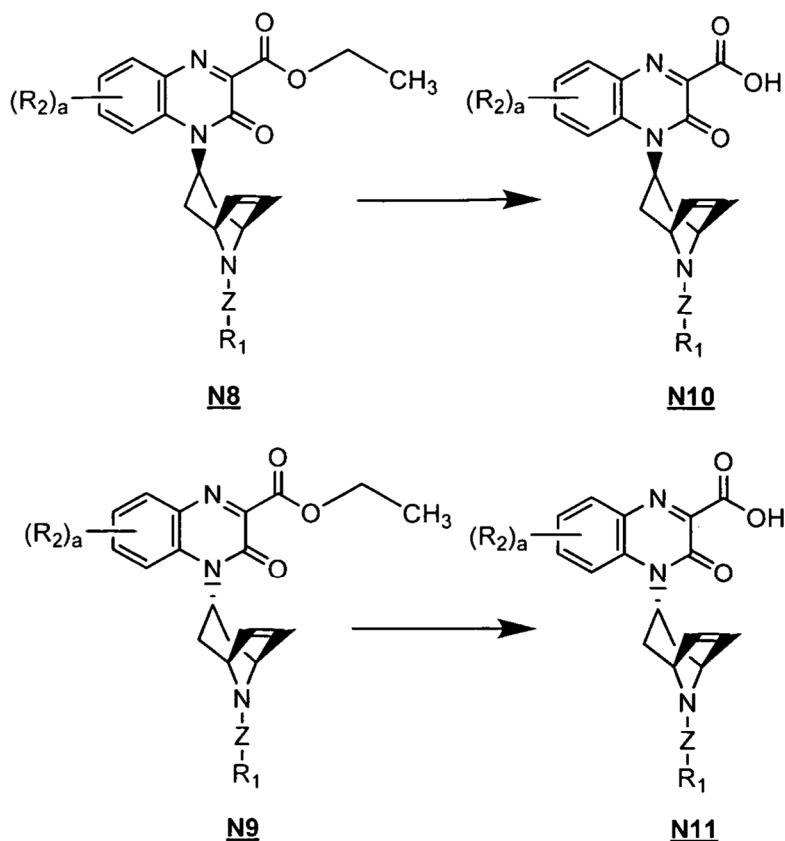
El Esquema N muestra la conversión del Compuesto **N1** en los Compuestos **N8** y **N9**, cada uno de los cuales comprende un puente A-B que contiene $-\text{CH}=\text{CH}-$.

5

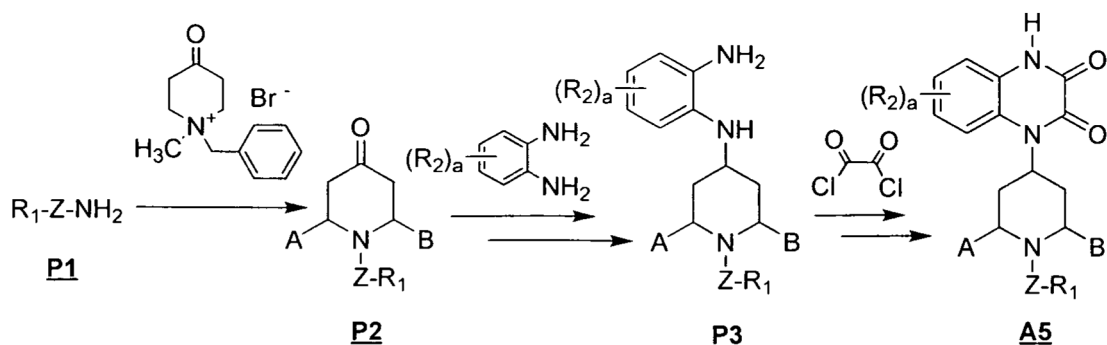
El éster metílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxílico **N1** puede prepararse de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía descrito en Cramer y col., "Enantioselective Desymmetrization of Tropinone Derivatives by Hydroboration", *Synlett*, **14**:2175-2177 (2003).

- 10 El Compuesto **N1** puede hacerse reaccionar con una 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida en condiciones de aminación reductora usando triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente tal como diclorometano para proporcionar los productos acoplados de ésteres metílicos del ácido 3-(2-amino-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxílico **N2** y **N3** como una mezcla de isómeros *endo* y *exo*. Los Compuestos **N2** y **N3** pueden disolverse en un disolvente tal como tolueno y ácido acético, con adición de 2-oxomalonato de dietilo, y la mezcla se calienta a reflujo. La cromatografía de columna de los productos puede proporcionar ésteres etílicos del ácido 4-(8-metoxicarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalina-2-carboxílico **N4** y **N5** como una mezcla de ésteres *endo* y *exo* que pueden someterse ulteriormente a cromatografía si se desea. El grupo de carbamato de metilo puede eliminarse de los Compuestos **N4** y **N5** usando yodotrimetilsilano en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C para proporcionar ésteres etílicos del ácido 4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-2-carboxílico **N6** y **N7** como una mezcla de isómeros *exo* y *endo*. Los Compuestos **N6** y **N7** puede someterse a alquilación con varios bromuros de alquilo o yoduros de alquilo tales como 3-bromo-cicloocteno y una cantidad catalítica de yoduro de potasio y TEA en un disolvente tal como acetonitrilo para proporcionar isómeros **N8** y **N9** que pueden separarse por cromatografía de columna. Finalmente tal como se muestra en el Esquema O más adelante, la hidrólisis del grupo éster puede
- 25 conseguirse usando hidróxido de sodio en etanol acuoso para proporcionar los ácidos carboxílicos **N10** y **N11**, cada uno de los cuales comprende un puente A-B que contiene $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Esquema O



Esquema P

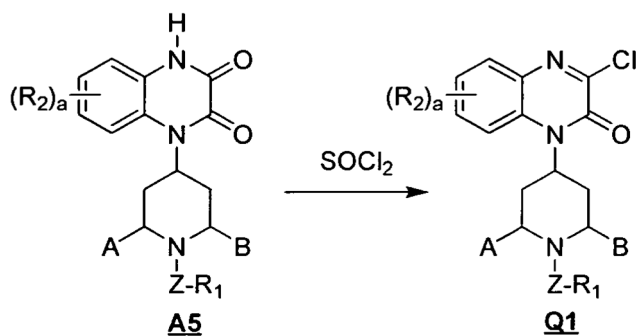


5

Alternativamente al Esquema A, la quinoxalina 2,3-diona **A5** puede prepararse tal como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. publicación US-2010/0.022.519-A1 por ejemplo, en el párrafo [1364] y posteriores. Brevemente, la amina primaria **P1**, donde $-Z-R_1$ puede ser ciclooctilo, adamantilo o noradamantilo, por ejemplo, puede tratarse con una sal de piperidona en un disolvente polar, tal como etanol o metanol que contiene agua, y una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, a reflujo durante aproximadamente 4 h a aproximadamente 6 h para proporcionar el Compuesto **P2**. El Compuesto **P2** puede tratarse con una 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida y ácido acético en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, para proporcionar una imina, que puede reducirse con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el Compuesto **P3**. El Compuesto **P3** puede tratarse con dicloruro de oxalilo en un disolvente no acuoso, tal como diclorometano, y una base, tal como TEA, para proporcionar una amida que puede ciclarse en una quinoxalina 2,3-diona **A5** usando carbonato de potasio en un disolvente polar, tal como etanol.

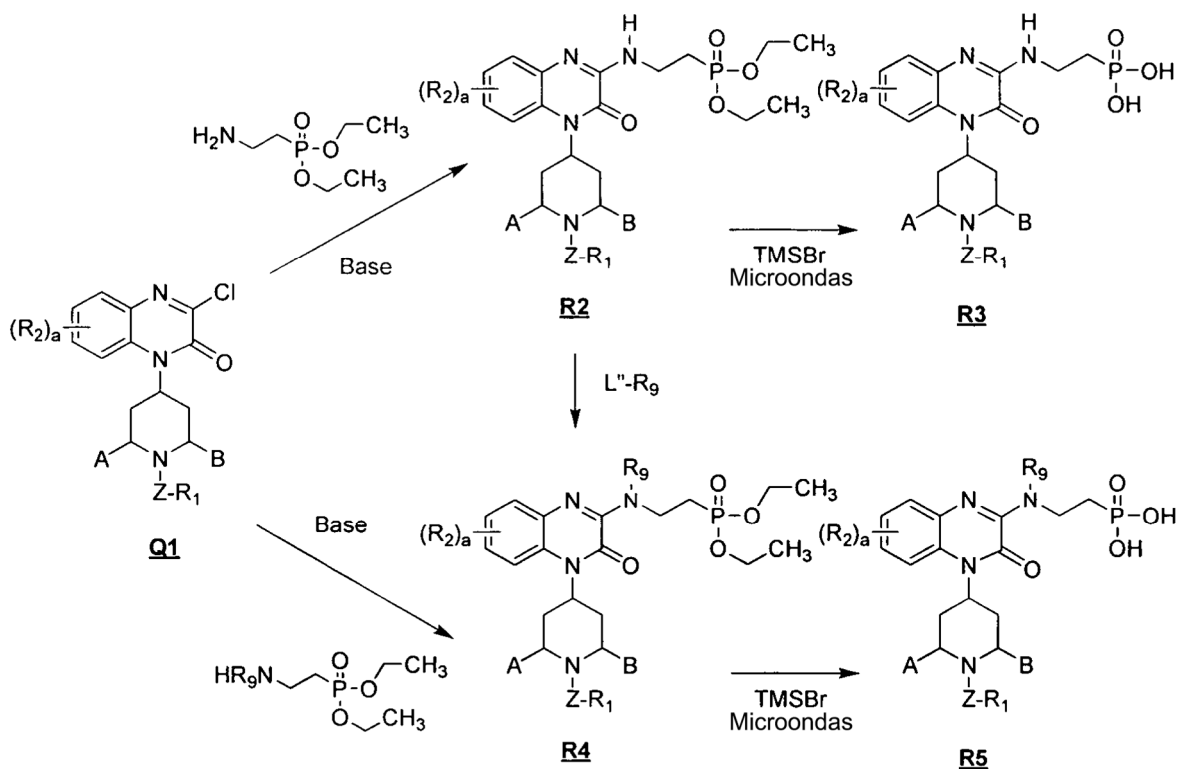
20

Esquema Q



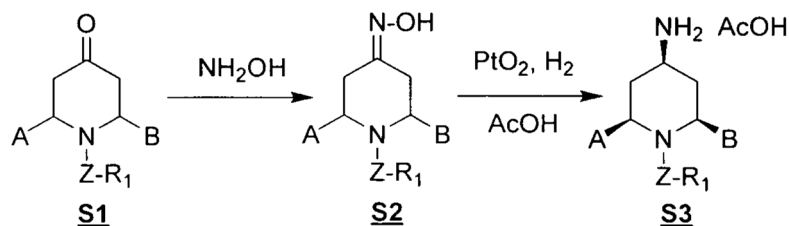
5 El Compuesto **A5** puede convertirse en la 2-cloroquinolina **Q1** usando cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano usando los procedimientos descritos, por ejemplo, en Pizey, "Thionyl Chloride", Cap. 4 en *Synthetic Reagents*, John Wiley & Sons, Nueva York, Vol. 1, pág. 321-357 (1974).

Esquema R



10 El Compuesto **Q1** puede convertirse en los amino-fosfonatos **R2** y **R4** usando 2-aminoetilfosfonato de dietilo o 2-(R₉-amino)etilfosfonato de dietilo, respectivamente, en un disolvente, tal como **R4**, y una base, tal como TEA. El Compuesto **R2** puede convertirse en el Compuesto **R3** o el Compuesto **R4** puede convertirse en el Compuesto **R5**
 15 una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C. El Compuesto **R2** puede convertirse en el Compuesto **R4** usando L''-R₉, donde L'' es mesilato, tosilato o un grupo saliente de halógeno tal como Cl, Br o I, en un disolvente, tal como THF, DCM, DCE o MeCN, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

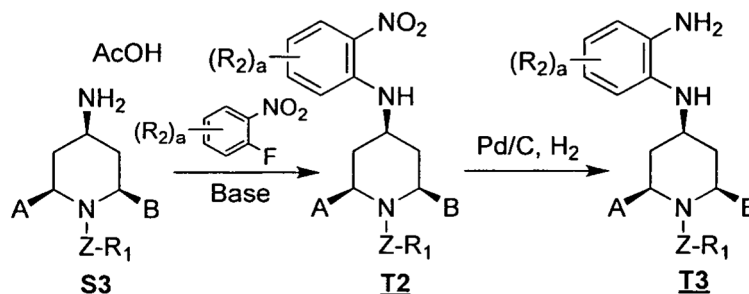
20 Esquema S



5 El Compuesto **S3** puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. publicación US-2010/0.216.726-A1 por ejemplo, en el párrafo [1745] y posteriores. Brevemente, el Compuesto **S1** puede convertirse en la oxima Compuesto **S2** usando hidroxilamina acuosa en un disolvente ácido, tal como ácido acético. El Compuesto **S2** puede reducirse a una amina *endo* de Compuesto **S3** por hidrogenación usando un catalizador de metal noble, tal como óxido de platino, en un disolvente, tal como ácido acético.

Esquema T

10

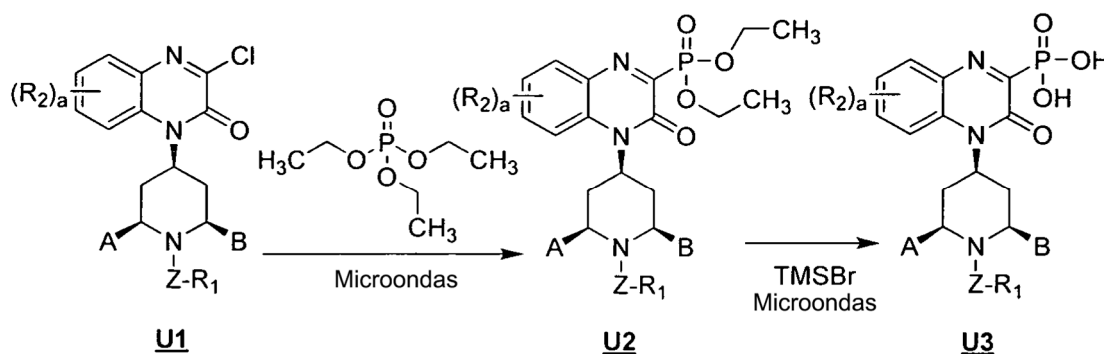


15

El Compuesto **T3**, un estereoisómero particular del Compuesto **4**, puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. publicación US-2010/0.216.726-A1 por ejemplo, en el párrafo [1745] y posteriores. Brevemente, la amina del Compuesto **S3** o su sal, por ejemplo acetato, puede hacerse reaccionar con 2-fluoronitrobenzene sustituido o no sustituido en un disolvente polar, tal como acetonitrilo o DMF, y una base, tal como TEA o carbonato de potasio, para proporcionar el Compuesto **T2**. El Compuesto **T2** puede reducirse al Compuesto **T3** por hidrogenación usando un catalizador de metal noble, tal como paladio sobre carbón o níquel Raney, en un disolvente, tal como acetato de etilo o diclorometano.

20

Esquema U

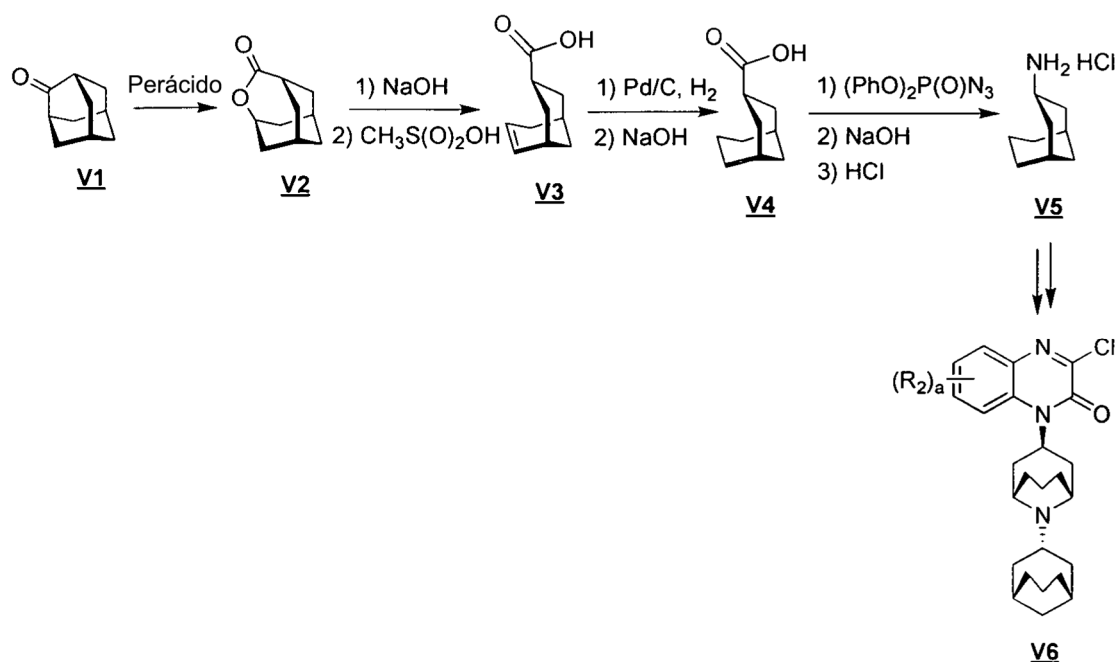


25

La 2-cloro-quinoxalina **U1** puede tratarse con trietil-fosfato en un aparato de calentamiento por microondas a una temperatura de aproximadamente 100°C para proporcionar el Compuesto **U2**. El Compuesto **U2** puede convertirse en el Compuesto **U3** usando bromuro de trimetilsililo en un disolvente, tal como acetonitrilo, en un aparato de calentamiento por microondas a una temperatura de aproximadamente 60°C.

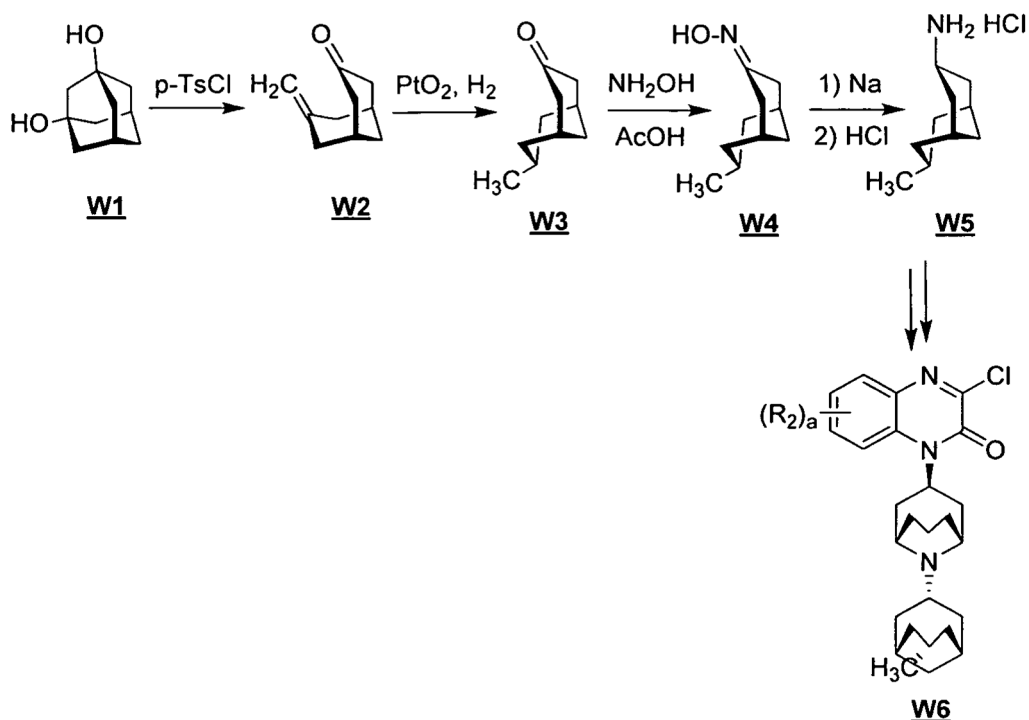
30

Esquema V



- La 2-adamantanona **V1** puede disolverse en ácido trifluoroacético y tratarse con un perácido, tal como percarbonato de sodio, a de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C para proporcionar una lactona de Compuesto **V2**.
- 5 El Compuesto **V2** puede hidrolizarse en un ácido de hidroxilo usando hidróxido de sodio en un disolvente, tal como metanol, bajo reflujo. La estereoquímica del ácido epimeriza desde el *endo* al *exo*. El ácido de hidroxilo puede deshidratarse en el Compuesto **V3** usando un ácido, tal como ácido metanosulfónico, en un disolvente, tal como tolueno, por secado azeotrópico. El Compuesto **V3** puede hidrogenarse usando un catalizador, tal como paladio sobre carbón, en un sistema de disolventes mixtos, tal como metanol y acetato de etilo, para proporcionar una mezcla de ácido de Compuesto **V4** y su éster metílico (Compuesto **V4'**, no mostrado). La mezcla puede hidrolizarse en el ácido de Compuesto **V4** usando hidróxido de sodio en metanol acuoso. El Compuesto **V4** puede convertirse en el Compuesto **V5** usando di-fenil-fosforil-acida y TEA en un disolvente, tal como tolueno, en una reacción de tipo Curtius para proporcionar un isocianato que puede hidrolizarse a la amina del Compuesto **V5** usando hidróxido de sodio en tetrahidrofurano acuoso u otro disolvente miscible en agua aprótico. La amina aislada del Compuesto **V5**
- 10 puede convertirse en su sal de clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico. El Compuesto **V5** puede convertirse en una 2-cloroquinoxalina de Compuesto **V6** de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas P y Q.

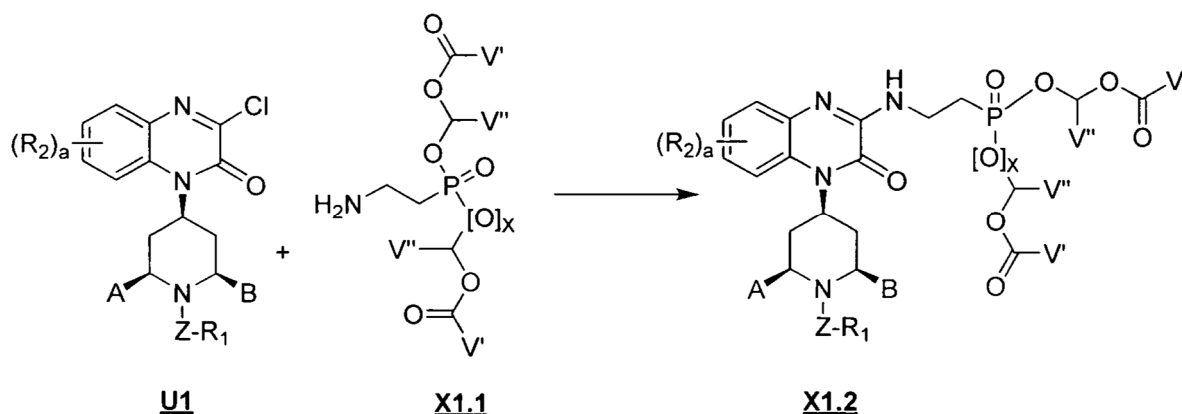
Esquema W



5 El 1,3-dihidroxiadamanatano **W1** puede tratarse con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina a una temperatura de aproximadamente 70°C durante aproximadamente 2 h a aproximadamente 6 h para proporcionar el Compuesto **W2**. El Compuesto **W2** puede hidrogenarse en el Compuesto **W3** usando óxido de platino en un disolvente no polar, como ciclohexano. El Compuesto **W3** puede convertirse en la oxima de Compuesto **W4** usando hidroxilamina en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C. El Compuesto **W4** puede hacerse reaccionar con metal sodio e isopropanol en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura de aproximadamente 100°C para proporcionar la amina del Compuesto **W5**. La amina aislada del Compuesto **W5** puede convertirse en su sal de clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico en un disolvente, tal como éter dietílico. El Compuesto **W5** puede convertirse en el Compuesto **W6** de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas P y Q.

Esquema X1

15



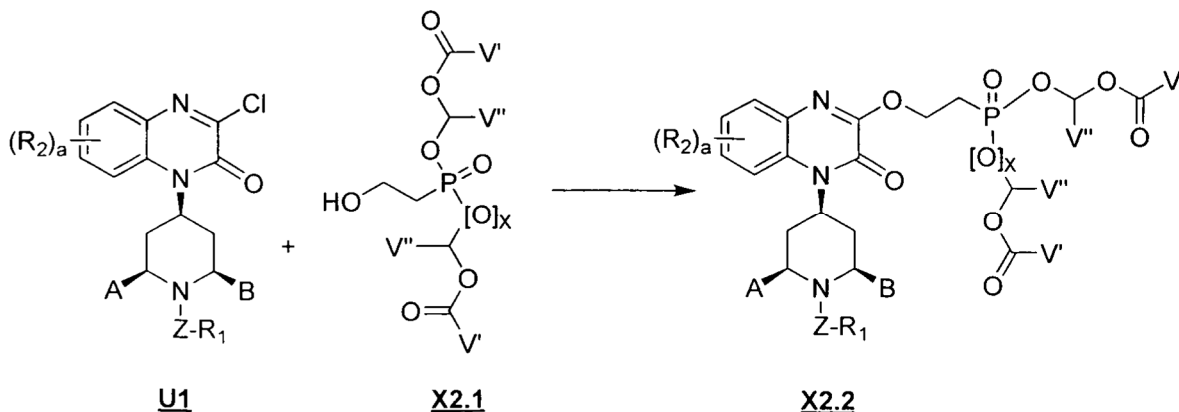
20 El Compuesto **U1** puede convertirse en el Compuesto **X1.2** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema R usando fosfonato **X1.1**. Las características químicas de análogos de des-amino de los fosfonatos de tipo **X1.1** se describen en Baudy y col., "Prodrugs of Perzinfotel with Improved Oral Bioavailability", *J. Med. Chem.* 52:771-778 (2009), en la presente memoria descriptiva "Lit 11". Los sustituyentes de ejemplo para el grupo V' en este esquema y los otros que se ofrecen a continuación incluyen metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, ciclohexilo, fenilo, hept-4-ilo, 4-hexilo e isopropiloxi. Los sustituyentes de ejemplo para el grupo V'' en este esquema y los otros que se ofrecen a continuación incluyen hidrógeno, metilo, etilo, propilo y butilo. Algunas combinaciones de ejemplo de los sustituyentes V' y V'' en este esquema y los otros que se ofrecen a continuación incluyen V' = fenilo, V'' = H; V'

25

= t-butilo, V'' = H; V' = ciclohexilo, V''' = H; V' = fenilo, V''' = metilo; V' = ciclohexilo, V''' = metilo; V' = hept-4-ilo o 4-hexilo, V''' = H; y V' = isopropiloxi, V''' = H.

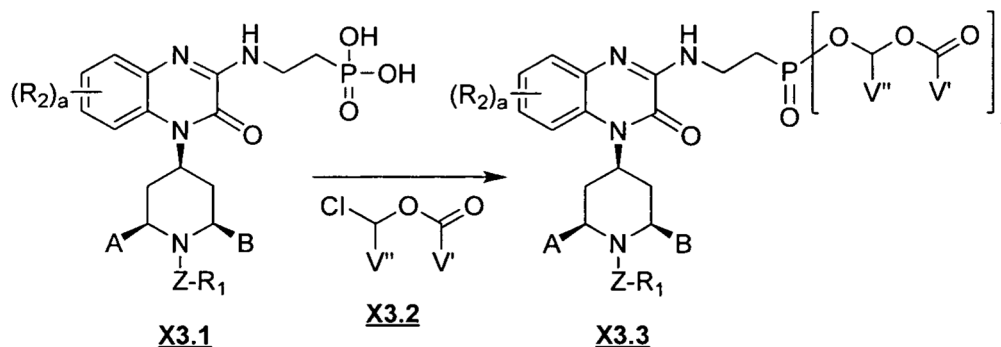
Esquema X2

5



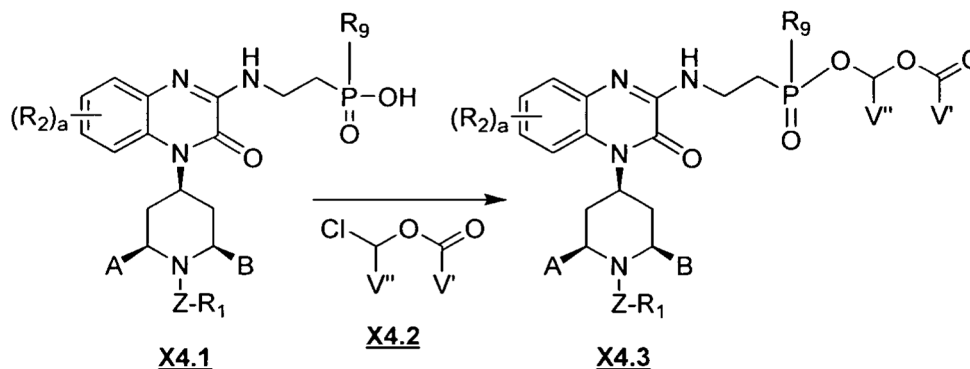
10 El Compuesto **U1** puede convertirse en el Compuesto **X2.2** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema R usando fosfonato **X2.1**. Las características químicas de análogos de des-hidroxi de los fosfonatos de tipo **X2.1** se describen en "Lit 11".

Esquema X3



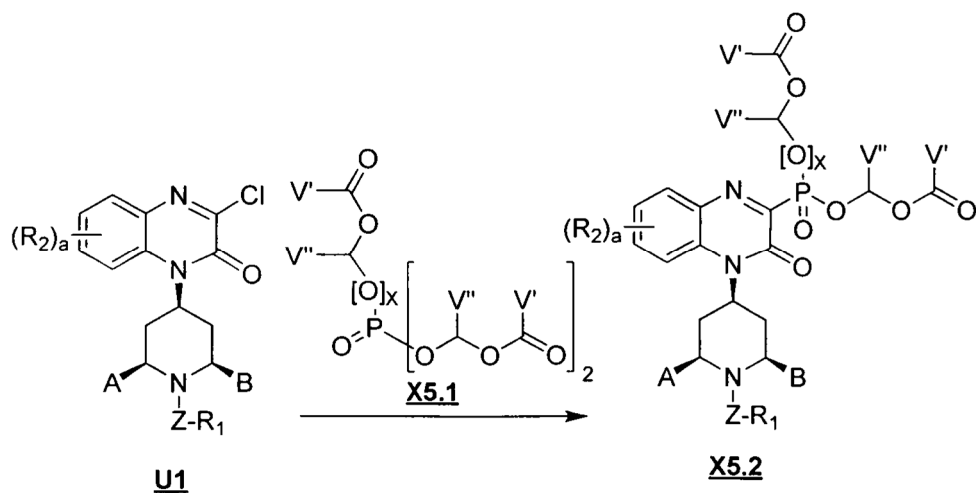
15 El Compuesto **X3.1** puede convertirse en el Compuesto **X3.3** usando cloruro **X3.2** con una base, tal como TEA o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como dimetilformamida, a una temperatura elevada, tal como a aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 20 h a aproximadamente 24 h. Véase, por ejemplo, "Lit 11".

20 Esquema X4



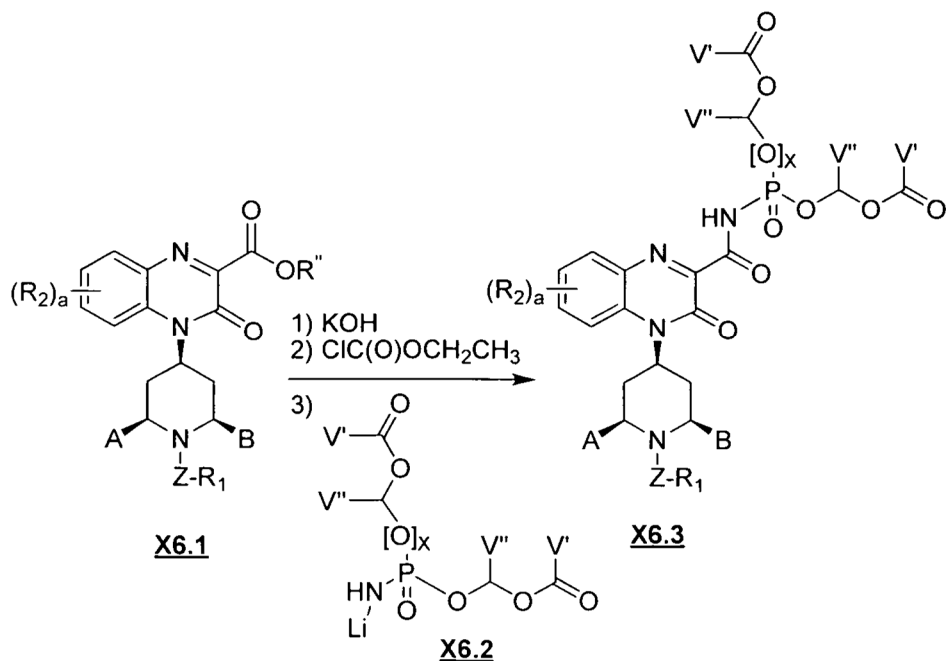
25 El Compuesto **X4.1** puede convertirse en el Compuesto **X4.3** usando cloruro **X4.2** con una base, tal como TEA o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como dimetilformamida, a una temperatura elevada.

Esquema X5



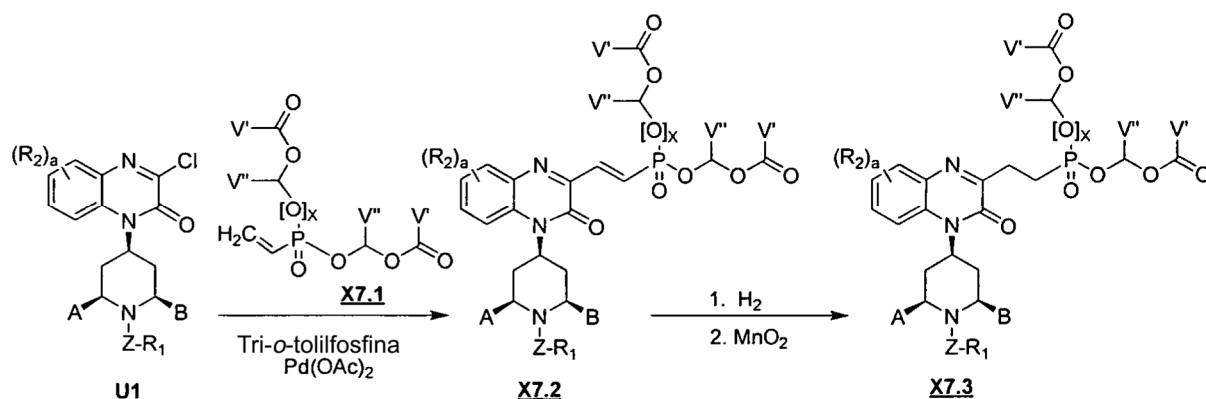
5 El Compuesto **U1** puede convertirse en **X5.2** usando fosfato **X5.1** con irradiación en un aparato de calentamiento por microondas.

10 Esquema X6



15 El Compuesto **X6.1** puede convertirse en fosforamidato **X6.3** en un proceso en tres etapas. El Compuesto **X6.1**, donde R" es un grupo alquilo, por ejemplo, -(C₁-C₄)alquilo, puede hidrolizarse en una sal de potasio usando hidróxido de potasio y acoplarse con el clorhidrato para proporcionar un compuesto activado que reacciona con la litio-amida **X6.2** para proporcionar el Compuesto **X6.3**.

Esquema X7



El Compuesto **U1** puede convertirse en el Compuesto **X7.2** tratando el Compuesto **U1** en un disolvente, tal como acetonitrilo, con vinilfosfonato **X7.1**, una trifosfina, tal como tri-*o*-tolilfosfina, un catalizador, tal como acetato de paladio, y una base, tal como TEA. El Compuesto **X7.2** puede hidrogenarse, por ejemplo con níquel Raney e hidrógeno, y después reoxidarse, por ejemplo con MnO₂, para proporcionar el Compuesto **X7.3** (véase el Ejemplo 9 para un procedimiento en particular).

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

De acuerdo con la descripción, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo se administran a un animal que necesita tratamiento o prevención para una dolencia.

En una realización, puede usarse una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para tratar o prevenir cualquier dolencia tratable o prevenible inhibiendo la actividad del receptor ORL-1. Los ejemplos de dolencias que pueden tratarse o prevenirse inhibiendo la actividad del receptor ORL-1 incluyen, pero no se limitan a: dolor (efecto en el SNC), trastornos de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia y parkinsonismo.

En otra realización, puede usarse una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para tratar o prevenir cualquier dolencia tratable o prevenible activando el receptor ORL-1. Los ejemplos de dolencias que pueden tratarse o prevenirse activando el receptor ORL-1 incluyen, pero no se limitan a, dolor (efecto en el SNP), ansiedad, tos, diarrea, trastorno de la presión arterial (por medio de vasodilatación y por medio de diuresis), epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria y consumo abusivo de fármacos.

Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo puede usarse para tratar o prevenir un dolor agudo o crónico. Los ejemplos de dolor que pueden tratarse o prevenirse usando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo incluyen, pero no se limitan a, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor del parto, dolor por infarto de miocardio, dolor pancreático, dolor cólico, dolor postoperatorio, dolor por cefalea, dolor muscular, dolor artrítico y dolor asociado con una enfermedad periodontal, que incluye gingivitis y periodontitis.

Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo también pueden usarse para tratar o prevenir dolor asociado con inflamación o con una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede aparecer donde existe una inflamación del tejido corporal que puede ser una respuesta inflamatoria local o una inflamación sistémica. Por ejemplo, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo puede usarse para tratar o prevenir dolor asociado con enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, rechazo de trasplante de órgano; lesión de reoxigenación resultante de un trasplante de órgano (véase Grupp y col., "Protection against Hypoxia-reoxygenation in the Absence of Poly (ADP-ribose) Synthetase in Isolated Working Hearts", *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)) que incluyen, pero no se limitan a, trasplante de corazón, pulmón, hígado o riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, que incluyen artritis, artritis reumatoide, artrosis y enfermedades óseas asociadas con incremento de la reabsorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; enfermedades pulmonares inflamatorias, tales como asma, síndrome del sufrimiento respiratorio del adulto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades inflamatorias de los ojos, que incluyen distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmítis simpática y endoftalmítis; enfermedad inflamatoria crónica de las encías, que incluye gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, que incluyen complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedad inflamatoria de la piel, que incluye esclerodermia, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, que incluye enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el sida y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielititis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmunitaria; enfermedades autoinmunitarias, que incluyen diabetes mellitus tipo I y tipo II; complicaciones diabéticas, que incluyen, pero no se limitan a, cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía,

nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), gangrena de los pies, arteriopatía coronaria aterosclerótica, arteriopatía periférica, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetósico, úlceras pedias, problemas articulares y complicaciones de las membranas mucosas o la piel (tales como infección, dermatopatía diabética, infección por candidiasis o necrobiosis lipídica diabética), vasculitis del complejo inmunitario y lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedad inflamatoria del corazón, tal como cardiomiopatía, enfermedad isquémica cardíaca hipercolesterolemia y arterioesclerosis; así como otras diversas enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios importantes, que incluyen preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, traumatismo en el encéfalo y la médula espinal y cáncer. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo puede usarse también para tratar o prevenir dolor asociado con enfermedad inflamatoria que puede ser, por ejemplo, una inflamación sistémica del organismo, ilustrada por shock grampositivo o gramnegativo, shock hemorrágico o anafiláctico o shock inducido por quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo, shock asociado con citocinas proinflamatorias. Este shock puede ser inducido, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento contra el cáncer.

Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo pueden usarse también para tratar o prevenir dolor asociado con una lesión nerviosa (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es un estado patológico heterogéneo con una etiología poco clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor aparece generalmente por una lesión en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado con lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, causalgia y distrofia simpática refleja y dolor lumbar. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en que los pacientes de dolor neuropático crónico sufren sensaciones dolorosas anómalas que pueden describirse como dolor espontáneo, dolor quemante superficial continuo y/o dolor profundo. El dolor puede evocarse mediante hiperalgesia por calor, frío o mecánica o por alodinia por calor, frío o mecánica.

El dolor neuropático crónico puede estar provocado por una lesión o infección de los nervios sensitivos periféricos. Incluye, pero no se limita a, dolor por traumatismo en los nervios periféricos, infección por virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de una extremidad y vasculitis. El dolor neuropático también puede estar causado por daño nervioso debido a alcoholismo crónico, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias de vitaminas. El ictus (espinal o encefálico) y la lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer procede de la compresión por el crecimiento tumoral de los nervios adyacentes, el encéfalo o la médula espinal. Además, los tratamientos contra el cáncer, que incluyen quimioterapia y radioterapia, pueden causar lesiones en los nervios. El dolor neuropático incluye pero no se limita a un dolor causado por una lesión en los nervios como, por ejemplo, el dolor que aqueja a los diabéticos.

Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo pueden usarse para tratar o prevenir una migraña lo que incluye, pero no se limita a, 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.

De acuerdo con la descripción, algunos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo son agonistas en el receptor ORL-1, algunos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo son agonistas parciales en el receptor ORL-1 y algunos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo son antagonistas en el receptor ORL-1. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo es un agonista en el receptor ORL-1 y un agonista en un receptor de opioides μ , κ y/o δ , en particular en un receptor de opioides μ . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo es un agonista parcial en el receptor ORL-1 y un agonista en un receptor de opioides μ , κ y/o δ , en particular en un receptor de opioides μ . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo es un antagonista en el receptor ORL-1 y un agonista en un receptor de opioides μ , κ y/o δ , en particular en un receptor de opioides μ . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo es un agonista en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor de opioides μ , κ y/o δ , en particular en un receptor de opioides μ . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo es un antagonista en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor de opioides μ , κ y/o δ , en particular en un receptor de opioides μ .

La descripción también proporciona procedimientos para inhibir la función de receptor ORL-1 en una célula, que comprende la puesta en contacto de una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo efectivo para inhibir la función de receptor ORL-1 en la célula. Este procedimiento puede adaptarse para su uso *in vitro* como parte de un ensayo con el fin de seleccionar compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de una dolencia en un animal. Este procedimiento puede adaptarse para su uso *in vivo*, (es decir, en un animal como, por ejemplo, un ser humano) por la puesta en contacto de una célula en el animal. En una realización, los compuestos son útiles para el tratamiento o prevención de trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, o parkinsonismo en un animal

con necesidad de dicho tratamiento o prevención.

La descripción también se refiere a procedimientos para activar la función de receptor ORL-1 en una célula, que comprende la puesta en contacto de una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo efectiva para activar la función de receptor ORL-1 en la célula. Este procedimiento puede adaptarse para su uso *in vitro* como parte de un ensayo con el fin de seleccionar compuestos útiles para el tratamiento o prevención de, dolor, ansiedad, tos, diarrea, hipertensión arterial, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria o consumo abusivo de fármacos. Alternativamente, el procedimiento puede adaptarse para su uso *in vivo* (es decir, en un animal como, por ejemplo, un ser humano), por la puesta en contacto de una célula en el animal con una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo. En una realización, el procedimiento es útil para el tratamiento o prevención de dolor en un animal con necesidad de dicho tratamiento o prevención. En otra realización, el procedimiento es útil para el tratamiento o prevención de ansiedad, tos, diarrea, hipertensión arterial, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria o consumo abusivo de fármacos en un animal con necesidad de dicho tratamiento o prevención.

Los ejemplos de tejidos que comprenden células capaces de expresar el receptor ORL-1 incluyen pero no se limitan al encéfalo, la médula espinal, el vaso deferente y el tejido del aparato gastrointestinal. Los procedimientos para ensayo de células que expresan el receptor ORL-1 son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Shimohigashi y col., "Sensitivity of Receptor of opioids-like Receptor ORL1 for Chemical Modification on Nociceptina, a Naturally Occurring Nociceptive Peptide", *J. Biol. Chem.* **271**(39):23642-23645 (1996); Narita y col., "Identification of the G-protein Coupled ORL1 Receptor in the Mouse Spinal Cord by [S]-GTP \square S Binding and Immunohistochemistry", *Brit. J. Pharmacol.* **128**:1300-1306 (1999); Milligan, "Principles: Extending the Utility of [³⁵S]GTP \square S Binding Assays", *HPS* **24**(2): 87-90 (2003); y Lazareno, "Measurement of Agonist-stimulated [S]GTP \square S Binding to Cell Membranes", *Methods in Molecular Biology* **106**:231-245 (1999).

4.5 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la descripción

Debido a su actividad, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo son útiles ventajosamente en medicina humana y veterinaria. Tal como se describe anteriormente, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo son útiles para el tratamiento o prevención de una dolencia en un animal con necesidad del mismo. Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción pueden administrarse a cualquier animal que requiere la modulación del opioide y/o los receptores ORL-1.

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

Los procedimientos de administración incluyen, pero no se limitan a, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación o tópico, en particular en los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El procedimiento de administración se deja a discreción del facultativo. En la mayor parte de los casos, la administración producirá la liberación de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo en el torrente sanguíneo.

En realizaciones específicas, puede ser conveniente administrar un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo localmente. Esto puede conseguirse, por ejemplo y no como limitación, por infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, conjuntamente con un apósito de heridas después de cirugía, por 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, que incluye membranas, tales como membranas siálicas, o fibras.

En algunas realizaciones, puede ser conveniente introducir un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo en el sistema nervioso central o el tubo digestivo mediante cualquier vía adecuada, que incluye inyección intraventricular, intratecal y epidural, y enema. La inyección intraventricular puede facilitarse mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

También puede emplearse la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente formador de aerosol, o por medio de perfusión en un tensioactivo pulmonar de

fluorocarbono o sintético. En algunas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

5 Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción se incorpora para administración parenteral por inyección (por ejemplo, infusión continua o inyección de bolo), la formulación para administración parenteral puede estar en la 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 de estabilización, agentes de suspensión, agentes dispersantes y similares. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción también puede estar en forma de un polvo para reconstitución como una formulación inyectable.

10 En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo puede suministrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, "New Methods of Drug Delivery", *Science* 249:1527-1533 (1990); y Treat y col., "Liposome Encapsulated Doxorubicin Preliminary Results of Phase I and Phase II Trials", pág. 317-327 y 353-365 en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* (1989)).

15 En otra realización más, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo puede suministrarse en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida (véase, por ejemplo, Goodson, "Dental Applications", en *Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation*, Langer y Wise, ed., CRC Press, capítulo 6, pág. 115-138 (1984), en lo sucesivo "Goodson"). Pueden usarse otros sistemas de liberación controlada o sostenida expuestos en la revisión por Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una realización, puede usarse una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, "Implantable Pumps", en *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.* 14(3):201-240 (1987); Buchwald y col., "Long-term, Continuous Intravenous Heparin Administration by an Implantable Infusion Pump in Ambulatory Patients with Recurrent Venous Thrombosis", *Surgery* 88:507-516 (1980); y Saudek y col., "A Preliminary Trial of the Programmable Implantable Medication System for Insulin Delivery", *New Engl. J. Med.* 321:574-579 (1989)). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase Goodson; Smolen y col., "Drug Product Design and Performance", *Controlled Drug Bioavailability* Vol. 1, John Wiley & Sons, Nueva York (1984); Langer y col., "Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review", *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* C23(1):61-126 (1983); Levy y col., "Inhibition of Calcification of Bioprosthetic Heart Valves by Local Controlled-Release Diphosphonate", *Science* 228:190-192 (1985); Durante y col., "Controlled Release of Dopamina from a Polymeric Brain Implant: *In vivo* Characterization", *Ann. Neurol.* 25:351-356 (1989); y Howard y col., "Intracerebral drug delivery in rats with lesion-induced memory deficits", *J. Neurosurg.* 71:105-112 (1989)). En otra realización más, puede colocarse un sistema de liberación controlada o sostenida en proximidad con una diana de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo, por ejemplo, en la columna vertebral, el encéfalo o el tubo digestivo, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica.

20 Las composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable de manera que proporcionen la forma para la administración apropiada al animal. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, agente de suspensión, agente de solubilización, aglutinante, desintegrador, conservante, agente colorante, lubricante y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido como, por ejemplo, agua o un aceite, que incluye los aceites de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El excipiente farmacéutico puede ser solución salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, pueden usarse agentes auxiliares, de estabilización, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente especialmente útil cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como excipientes líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen también almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada y desecada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones, si se desea, pueden contener también cantidades menores de agentes de humectación o emulsionantes, o agentes de tampón de pH. Se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente que pueden usarse para formular formas de dosificación oral en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Amer. Pharmaceutical Ass'n, Washington, DC, 1986).

25 Las composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, microgránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, nebulizadores, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una realización, la composición está en la forma de una cápsula (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.698.155). Se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados en Radebough y col., "Preformulation", pág. 1447-1676 en *Remington's Pharmaceutical Sciences* Vol. 2 (Gennaro, ed., 19ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995).

30 En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición adaptada para administración oral a seres humanos. Un

compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo que se suministrará por vía oral puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas oblongas, tabletas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo se incorpora en comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser comprimidos, triturados en comprimidos, con recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar, recubrimiento de película, en comprimidos múltiples o en capas múltiples. Las técnicas y las composiciones para preparar formas de dosificación oral sólida se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman y col., ed., 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., 1989 & 1990). Las técnicas y las composiciones para preparar comprimidos (en forma comprimida y moldeada), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras se describen también en King, "Tablets, Capsules, and Pills", pág. 1553-1593 en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Osol, ed., 16ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980).

Las formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones 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 saborizantes y similares adecuados. Las técnicas y la composición para preparar formas de dosificación oral líquida se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* (Lieberman y col., ed., 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., 1996 & 1998).

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

Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo administrado por vía oral puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes como menta, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable al paladar. Por otra parte, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden estar recubiertas para retrasar la desintegración y la absorción en el tubo digestivo proporcionando así una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas permeables selectivamente que rodean a un compuesto de activación osmóticamente activo también son adecuadas para composiciones de administración oral. En estas últimas plataformas, el líquido del entorno que rodea a la cápsula está embebido con el compuesto de activación, que se expande para desplazar al agente o la composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro esencialmente de orden cero al contrario de los perfiles en pico de las formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes son de calidad farmacéutica.

En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo pueden formularse para administración intravenosa. En algunas realizaciones, las composiciones para administración intravenosa comprenden tampón acuoso isotónico estéril. Cuando es necesario, las composiciones pueden incluir también un agente de solubilización. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran por separado o se mezclan en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o sobre que indica la cantidad de agente activo. Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo se va a administrar infusión, puede dispensarse, por ejemplo, con un frasco de infusión que contiene agua de calidad farmacéutica estéril o suero salino. Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o suero salino de manera que los ingredientes pueden mezclarse antes de la administración.

Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo puede administrarse por medios de liberación controlada o liberación sostenida o por dispositivos de suministro que son conocidos para los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE.UU. nº 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123, 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropilmetilcelulosa, etilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de capas múltiples, micropartículas, multipartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en diversas proporciones. Las formulaciones adecuadas de liberación controlada o sostenida conocidas por los expertos en la materia, que incluyen las descritas en la presente memoria descriptiva, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la descripción. La descripción comprende así formas de dosificación de una sola unidad adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitarse a ellas,

comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, y cápsulas oblongas que están adaptadas para la liberación controlada o sostenida.

5 Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener el objetivo común de mejorar la farmacoterapia con respecto a lo conseguido con sus equivalentes de liberación no controlada o no sostenida. En una realización, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para tratar o prevenir la dolencia o un síntoma de la misma en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un aumento de la observancia. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden influir favorablemente en el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como las concentraciones en sangre del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo, y así pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

15 Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo que producen de inmediato el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y gradualmente y liberan continuamente otras cantidades del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extendido. Para mantener un nivel constante del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo en el organismo, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo puede liberarse desde la forma de dosificación a una velocidad que repondrá la cantidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo que está siendo metabolizado y excretado en el organismo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede estimularse en diversas condiciones, que incluyen pero no se limitan a, cambios en el pH, cambios en la temperatura, la concentración o la disponibilidad de enzimas, la concentración o la disponibilidad de agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

30 La cantidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo que es efectiva para el tratamiento o prevención de una dolencia puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. Además, opcionalmente pueden emplearse ensayos *in vitro* y/o *in vivo* como ayuda para identificar los intervalos óptimos de dosificación. La dosis precisa que se empleará dependerá también, por ejemplo, de la vía de administración y la gravedad de la dolencia, y puede decidirse de acuerdo con el criterio del facultativo y/o de las circunstancias de cada animal. En otros ejemplos, se producirán variaciones necesariamente dependiendo del peso y del estado físico (por ejemplo, función hepática y renal) del animal sometido a tratamiento, la dolencia que se trata, la gravedad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de efectos secundarios perjudiciales y el compuesto utilizado en particular, entre otros aspectos.

40 Sin embargo, las cantidades de dosificación efectivas adecuadas están comprendidas entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 3.000 mg/kg de peso corporal del animal al día, aunque, en algunas realizaciones, son de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2.500 mg/kg de peso corporal del animal al día o de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal del animal al día. En otra realización, la cantidad de dosificación efectiva es de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del animal al día o menos. En otra realización, la cantidad de dosificación efectiva está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del animal al día de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo, en otra realización es de aproximadamente de 0,02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal al día y en otra realización es de aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del animal al día.

50 La administración puede suministrarse como una sola dosis o como una dosis dividida. En una realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 24 h hasta que se vence la dolencia. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 12 h hasta que se vence la dolencia. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 8 h hasta que se vence la dolencia. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 6 h hasta que se vence la dolencia. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 4 h hasta que se vence la dolencia. Las cantidades de dosificación efectivas descritas en la presente memoria descriptiva se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo, las cantidades de dosificación efectivas corresponden a la cantidad total administrada.

60 Cuando una célula capaz de expresar el receptor ORL-1, el receptor de opioides μ , el receptor de opioides κ y/o el receptor de opioides δ se pone en contacto con un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de ese receptor en una célula estará comprendida, en algunas realizaciones, entre aproximadamente 10^{-12} mol/L y aproximadamente 10^{-4} mol/L, en una realización, entre aproximadamente 10^{-12} mol/L y aproximadamente 10^{-5} mol/L, en otra realización, entre aproximadamente 10^{-12} mol/L y aproximadamente 10^{-6} mol/L, y en otra realización, entre aproximadamente 10^{-12} mol/L y 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 sustituido por fósforo será de aproximadamente 0,01 μL a aproximadamente 1 mL. En otra realización, el volumen de solución o suspensión será de aproximadamente 200 μL .

- 5 Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una afinidad de unión (K_i) por el receptor ORL-1 humano 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 puede medirse de formas conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante un ensayo que usa membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor ORL-1.

10 En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 300 o menos para la unión a receptores ORL-1. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 35 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 4 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,4 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 o menos.

15 EC₅₀ GTP de ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 5.000 o menos para estimular la función de receptor ORL-1. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción tendrá una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 1.000 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 80 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos por fósforo de la descripción tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 50 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 35 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 15 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 4 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,4 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC₅₀ GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,1 o menos.

20 E_{máx} GTP de ORL-1 (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por nociceptina, un agonista de ORL-1 estándar. En algunas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción que actúa como un agonista tendrá una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 50% o más. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas tendrán una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 75% o más. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas tendrán una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 85% o más. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas tendrán una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 95% o más. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas tendrán una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 100% o más. En algunas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo de la descripción que actúa como un agonista parcial tendrá una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 10%. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas parciales tendrán una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 20%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas parciales tendrán una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 30%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas parciales tendrán una E_{máx} GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 40%. En otra realización, los compuestos de piperidina

de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas parciales tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 50%.

5 En algunas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo tendrá una afinidad de unión (K_i) para el receptor de opioides μ humano 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.

10 En algunas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo tendrá una K_i (nM) para el receptor de opioides μ humano de aproximadamente 3.000 o menos para la unión a un receptor de opioides μ humano, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 650 o menos, o aproximadamente 525 o menos, o aproximadamente 250 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos, o aproximadamente 1 o menos. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo sustancialmente no tendrá actividad.

15 EC_{50} GTP μ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor de opioides μ humano. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor de opioides μ humano, o aproximadamente 10.000 o menos. En otras realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 5.000 o menos para estimular la función del receptor de opioides μ humano, o aproximadamente 4.100 o menos, o aproximadamente 3.100 o menos, o aproximadamente 2.000 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos, o aproximadamente 1 o menos, o aproximadamente 0,4 o menos.

20 $E_{m\acute{a}x}$ GTP μ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por DAMGO, un agonista μ estándar. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP μ (%) de aproximadamente el 10% o más, o aproximadamente el 20% o más, o aproximadamente el 50% o más, o aproximadamente el 65% o más, o aproximadamente el 75% o más, o aproximadamente el 88% o más. En otras realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP μ (%) de aproximadamente el 10% o menos, o aproximadamente el 5% o menos, o aproximadamente el 2% o menos.

25 En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo tendrá una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para la unión a un receptor de opioides κ humano. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo sustancialmente no tendrá actividad. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo que se unen al receptor de opioides κ humano tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 300 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 20 o menos, o aproximadamente 15 o menos.

30 EC_{50} GTP κ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor de opioides κ humano. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor de opioides κ humano, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 2.000 o menos, o aproximadamente 1.500 o menos, o aproximadamente 800 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 300 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 25 o menos.

35 $E_{m\acute{a}x}$ GTP κ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por U69,593. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP κ (%) de aproximadamente el 10% o más, o aproximadamente el 15% o más, o aproximadamente el 30% o más, o aproximadamente el 40% o más, o aproximadamente el 45% o más, o aproximadamente el 75% o más, o aproximadamente el 90% o más. En otras realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP κ (%) de aproximadamente el 10% o menos, o aproximadamente el 5% o menos, o aproximadamente el 2% o menos.

40 En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo tendrá una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para la unión a un receptor de opioides δ humano. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo sustancialmente no tendrá actividad. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo que se une al receptor de opioides δ humano tendrá una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 9.000 o menos, o aproximadamente 7.500 o menos, o aproximadamente 6.500 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 3.000 o menos, o aproximadamente 2.500 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o

aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 350 o menos, o aproximadamente 250 o menos, o aproximadamente 100 o menos.

5 EC₅₀ GTP δ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor de opioides δ humano. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC₅₀ GTP δ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor de opioides δ humano, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 90 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 25 o menos o menos.

10 E_{máx} GTP δ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por metencefalina. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos por fósforo tendrán una E_{máx} GTP δ (%) de aproximadamente el 10% o más, o aproximadamente el 30% o más, o aproximadamente el 50% o más, o aproximadamente el 75% o más, o aproximadamente el 90% o más, o aproximadamente el 100% o más. En otras realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una E_{máx} GTP δ (%) de aproximadamente el 10% o menos, o aproximadamente el 5% o menos, o aproximadamente el 2% o menos.

15 Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo pueden someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo* para valorar la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en seres humanos. Pueden usarse modelos animales para demostrar la seguridad y la eficacia.

20 Los compuestos o composiciones para su uso para el tratamiento o prevención de una dolencia en un animal con necesidad del mismo pueden comprender además la coadministración al animal al que se administra un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo (es decir, un primer agente terapéutico) de un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico se administra en una cantidad efectiva.

25 Una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico será conocida para los expertos en la materia dependiendo del agente. Sin embargo, dentro de las competencias de los expertos en la materia figura determinar el intervalo de cantidad efectiva óptima del segundo agente terapéutico. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y el segundo agente terapéutico combinado pueden actuar de forma aditiva o sinérgica para tratar la misma dolencia, o pueden actuar independientemente entre sí de manera que el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo trate o prevenga una primera dolencia y el segundo agente terapéutico trate o prevenga un segundo trastorno, que puede ser el mismo tal como la primera dolencia u otro trastorno. En una realización de la descripción, donde un segundo agente terapéutico se administra a un animal para el tratamiento de una dolencia (por ejemplo, un dolor), la cantidad efectiva mínima del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo será inferior a su cantidad efectiva mínima si no se administrara el segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma sinérgica para tratar o prevenir una dolencia. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo se administra de forma concurrente con un segundo agente terapéutico como una única composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y un segundo agente terapéutico se administran concurrentemente. En otra realización, una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo se administra antes o después de administrar una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo ejerce su efecto terapéutico para el tratamiento o prevención de una dolencia.

30 El segundo agente terapéutico puede ser, pero no se limita a, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente antimigrañoso, un inhibidor Cox-II, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un antiemético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador de los canales de Ca²⁺, un agente anticanceroso, un agente para el tratamiento o prevención de IU, un agente para el tratamiento o prevención de la ansiedad, un agente para el tratamiento o prevención de un trastorno de memoria, un agente para el tratamiento o prevención de la obesidad, un agente para el tratamiento o prevención del estreñimiento, un agente para el tratamiento o prevención de la tos, un agente para el tratamiento o prevención de la diarrea, un agente para el tratamiento o prevención de la hipertensión arterial, un agente para el tratamiento o prevención de la epilepsia, un agente para el tratamiento o prevención de la anorexia/caquexia, un agente para el tratamiento o prevención del consumo abusivo de fármacos, un agente para el tratamiento o prevención de una úlcera, un agente para el tratamiento o prevención de una EII, un agente para el tratamiento o prevención del SII, un agente para el tratamiento o prevención de un trastorno adictivo, un agente para el tratamiento o prevención de enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente para el tratamiento o prevención de un accidente cerebrovascular, un agente para el tratamiento o prevención de convulsiones, un agente para el tratamiento o prevención de una dolencia prurítica, un agente para el tratamiento o prevención de una psicosis, un agente para el tratamiento o prevención de

la corea de Huntington, un agente para el tratamiento o prevención de ELA, un agente para el tratamiento o prevención de un trastorno cognitivo, un agente para el tratamiento o prevención de una migraña, un agente para inhibir los vómitos, un agente para el tratamiento o prevención de la discinesia, un agente para el tratamiento o prevención de la depresión, o cualquier mezcla de los mismos.

5 Los ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromorfina, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, prometol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

20 En algunas realizaciones, el agonista opioide es codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

25 Los ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tal como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprocina, pramoprofeno, muroprofeno, 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 y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas no limitativas de fármacos analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, que incluye aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio-colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalacina y olsalacina; derivados de *para*-aminofenol que incluyen paracetamol y fenacetina; indol y ácidos acéticos de indeno, que incluyen indometacina, sulindaco y etodolaco; ácidos acéticos heteroarílicos, que incluyen tolmetina, diclofenaco y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), que incluyen ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, que incluyen oxicams (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidinadionas (fenilbutazona, oxifentartazona); alcanonas, que incluyen nabumetona; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero. Para una descripción más detallada de los AINE, véase Insel, "Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout", pág. 617-657 en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman y col., Ed., 9ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York 1996), y Hanson, "Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs", pág. 1196-1221 en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol. II* (Gennaro, ed., 19ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995).

50 Los ejemplos de inhibidores Cox-II e inhibidores de 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de los mismos, se describen en la patente de EE.UU. nº 6.136.839. Los ejemplos de inhibidores Cox-II útiles incluyen, pero no se limitan a, celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, rofecoxib, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

60 Los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles incluyen, pero no se limitan a, alpiroprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, cetanserina, lisurida, lomericina, metilergonovina, metisérgido, metoprolol, naratriptano, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptano, sumatriptano, timolol, trazodona, zolmitriptano, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable,

solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

5 Los ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero no se limitan a, acetilfeneturida, albutoína aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamacepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxeniitroína eterobarb, etadiona, etosuximida, felbamato de etotoína, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptófano, 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, 10 fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína fetenilato de sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solano, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiam, tetrantoína tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente 15 aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

20 Los ejemplos de bloqueadores de los canales del Ca^{2+} útiles incluyen, pero no se limitan a, bepridilo, clentiazem, diltiazem, fendilina, gallopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadilo, terodilina, verapamilo, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinnarizina, flunarizina, lidoflacina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, 25 enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

30 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de IU incluyen, pero no se limitan a, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, dicitolmina, un derivado farmacéuticamente aceptable de las mismas, o cualquier mezcla de las mismas y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

35 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la ansiedad incluyen, pero no se limitan a, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumacenoilo, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, quacepam, temacepam, y triazolam; agentes no de benzodiazepinas, 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; carbamatos de propanodiol, tales como meprobamato y tibamato; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

45 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la diarrea incluyen, pero no se limitan a, difenoxilato, loperamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

50 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la epilepsia incluyen, pero no se limitan a, carbamacepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, y vinilo GABA, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

60 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención del consumo abusivo de fármacos incluyen, pero no se limitan a, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, clorhidrato de acetato de levometadilo, antagonistas de la serotonina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

65 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, antieméticos,

5 bloqueadores β -adrenérgicos, antidepresivos y agentes anticancerosos son conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por los expertos en la materia. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, tos, hipertensión arterial, anorexia/caquexia, úlcera, EII, SII, trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, accidente cerebrovascular, convulsiones, dolencia prurítica, psicosis, corea de Huntington, ELA, trastorno cognitivo, migraña, discinesia, depresión y/o tratamiento, prevención o inhibición de vómitos incluyen los conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por los expertos en la materia.

10 Una composición de la descripción se prepara mediante un procedimiento que comprende la mezcla de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero. La mezcla puede realizarse usando procedimientos conocidos para la mezcla de un compuesto (o derivado y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero). En una realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo está presente en la composición en una cantidad efectiva.

20 4.6 Kits

La descripción proporciona además kits que pueden simplificar el manejo y la administración de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo a un animal.

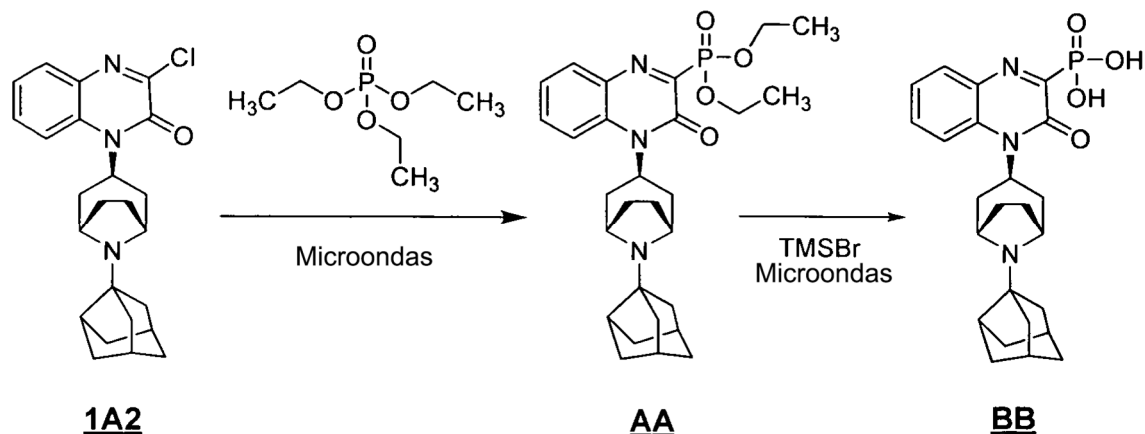
25 Un kit típico de la descripción comprende una forma de dosificación unitaria de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo. En una realización, la forma de dosificación unitaria comprende un primer recipiente, que puede ser estéril, que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que enseñan el uso del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para tratar o prevenir una dolencia. El kit puede comprender además una forma de dosificación unitaria de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un segundo recipiente que contiene una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el kit comprende un recipiente que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo, una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, los enumerados anteriormente.

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

5. EJEMPLOS

45 Algunos Ejemplos mostrados a continuación están relacionados con la síntesis de Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo ilustrativos.

5.1 Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo **AA** y **BB**

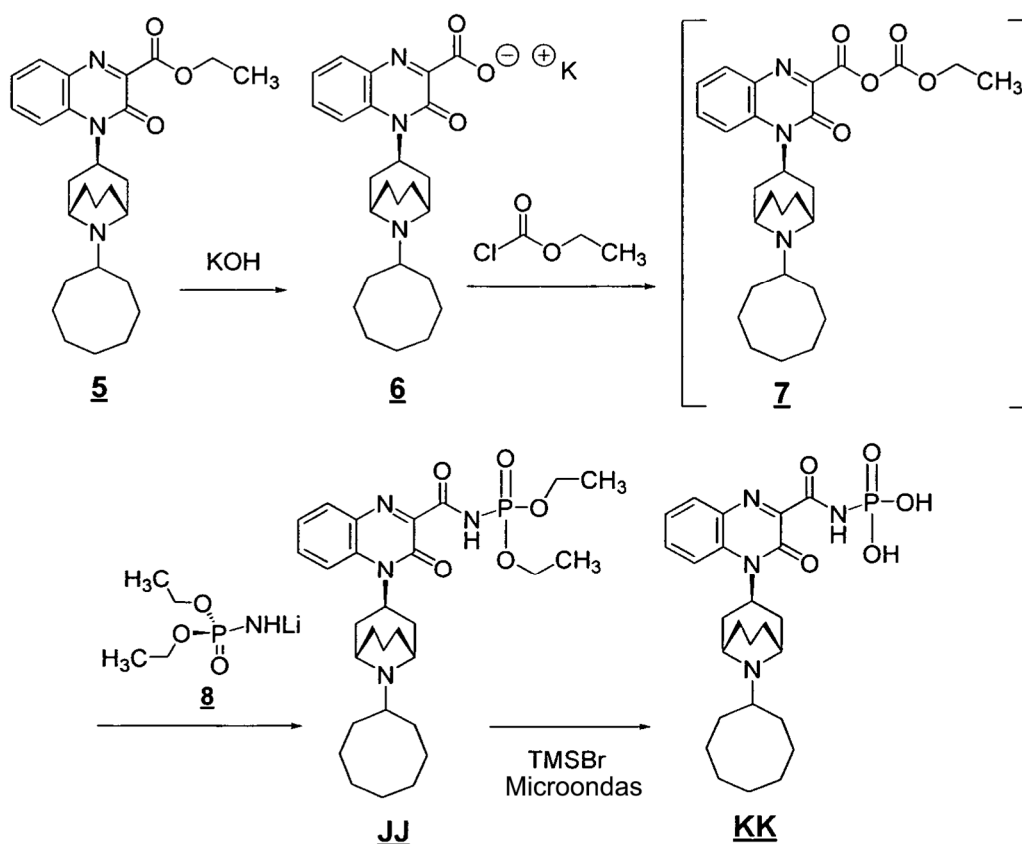


reducida para proporcionar un residuo. Se disolvió el residuo en una mezcla de MeCN (5 mL) y agua (2,5 mL). Se recogieron los cristales resultantes para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **HH**, ácido (4-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)fosfónico (rendimiento 22%).

5 La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **HH** se confirmó usando RMN ¹H y MS.

10 Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **HH**: RMN ¹H: δ_H (ppm, CD₃OD): 8,15 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,77 (t, J=8,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,74-5,63 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,23 (d, J=10,8 Hz, 2H), 3,12 (t, J=13,4 Hz, 2H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 4H), 2,18-2,08 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 7H), 1,70-1,62 (m, 4H); MS: *m/z*=472,1 [M+1] (Calc: 471,2).

15 5.5 Ejemplo 5: Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo **JJ** y **KK**

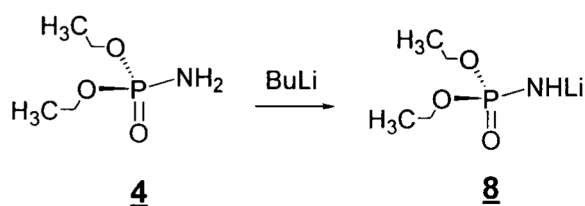


20 El Compuesto **5**, 4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-2-carboxilato de etilo, está disponible comercialmente o puede prepararse, entre otros, tal como se describe en el Ejemplo 35 de la solicitud de patente de EE.UU. publicación US-2010/0.216.726-A1 (preparación de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido **240**).

25 El Compuesto **5** (200 mg, 0,46 mmol) se añadió a hidróxido de potasio 1 M (0,5 mL) y MeCN (0,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 min. Se eliminaron las sustancias volátiles a presión reducida y se eliminó el agua remanente por destilación azeotrópica con tolueno, acetato de etilo y después cloroformo a presión reducida para proporcionar el Compuesto **6**, 4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-2-carboxilato de potasio.

30 El Compuesto **6** (200 mg, 0,43 mmol) se disolvió en DCM anhidro (20 mL) en presencia de tamices moleculares. La adición gota a gota de carbonoclorhidrato de etilo (346 μL, 3,65 mmol, Sigma-Aldrich) produjo una solución amarilla clara que contenía el Compuesto **7**; después, se agitó la solución en atmósfera de nitrógeno durante 2 h.

La litio-(dietoxifosforil)amida **8** se preparó del modo siguiente.



5 Se disolvió fosforoamidato de dietilo (**4**, 368 mg, 2,41 mmol, Sigma-Aldrich) en DCM anhidro (5 mL) y se agitó a -78°C. A esta solución, se añadió butil-litio (1,2 mL, solución en hexano 2 M, Sigma-Aldrich), que precipitó espontáneamente la sal como un sólido incoloro. Se agitó la mezcla durante 30 min a -78°C y a continuación se dejó calentar a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 min con agitación.

10 La solución que contenía el Compuesto **7** se enfrió a -78°C, y a continuación se añadió la mezcla que contenía el Compuesto **8**. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua (15 mL) y a continuación se acidificó la mezcla a pH 1 con HCl 1 M acuoso. Se separó la capa orgánica y se lavó con EtOAc:hexano 80:20 para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **JJ**, (4-((1R,3R,5S)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-2-carbonil)fosforamidato de dietilo (rendimiento 20%).

15 La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **JJ** se confirmó usando MS.

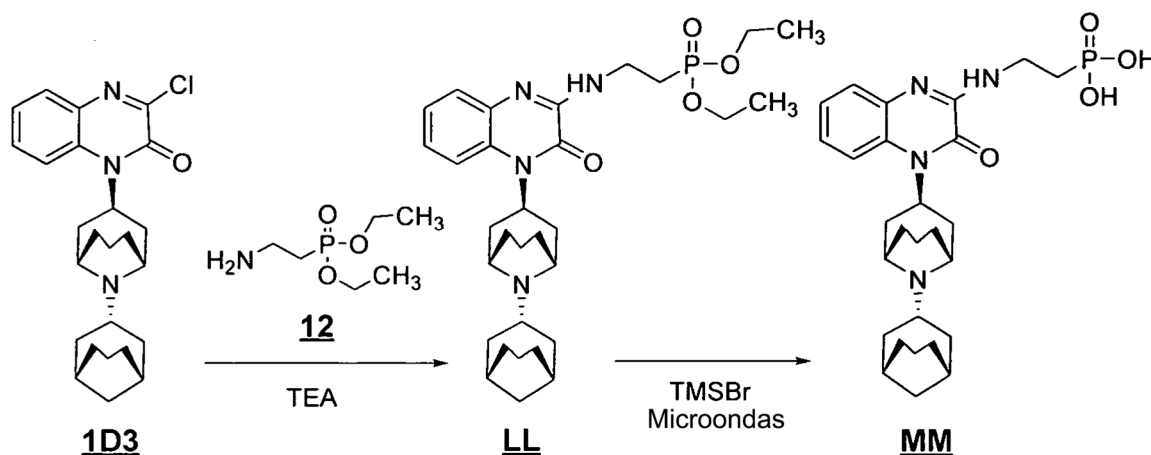
Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **JJ**: MS: $m/z=559,5$ [M+1] (Calc: 558,3).

20 El compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **JJ** (420 mg, 0,75 mmol) se disolvió en MeCN (20 mL). Se añadió TMSBr (620 mg, 4,52 mmol). A continuación se irradió la mezcla de reacción durante 20 min a 60°C usando el aparato de microondas y las condiciones tal como se ha descrito anteriormente. Se concentró la solución resultante a presión reducida, se lavó con hexano (5 mL) y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar un residuo. Se disolvió el residuo en una mezcla de MeCN (5 mL) y agua (2,5 mL). Se recogieron los cristales resultantes para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **KK**, ácido (4-((1R,3R,5S)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-2-carbonil)fosforamídico (rendimiento 10%).

30 La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **KK** se confirmó usando RMN ¹H y MS.

35 Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **KK**: RMN ¹H: δ_{H} (ppm, CD₃OD): 7,95 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,69-7,61 m, 2H), 7,41-7,34 m, 1H), 5,21-5,06 (m, 1H), 3,46 (d, J=9 Hz, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 1H) 1,99-1,88 (m, 3H), 1,84-1,67 (m, 5H) 1,63-1,38 (m, 6H), 1,25-1,02 (m, 5H) 0,85-0,73 (m, 2H); MS: $m/z=503,2$ [M+1] (Calc: 502,2).

5.6 Ejemplo 6: Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo **LL** y **MM**



40 El Compuesto **1D3** (100 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DMF (5 mL). Se añadió 2-aminoetilfosfonato de dietilo (**12**, 0,52 mmol, Sigma-Aldrich) seguido por la adición de TEA (41 μ L, 0,28 mmol, Sigma-Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante aproximadamente 16 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Posteriormente,

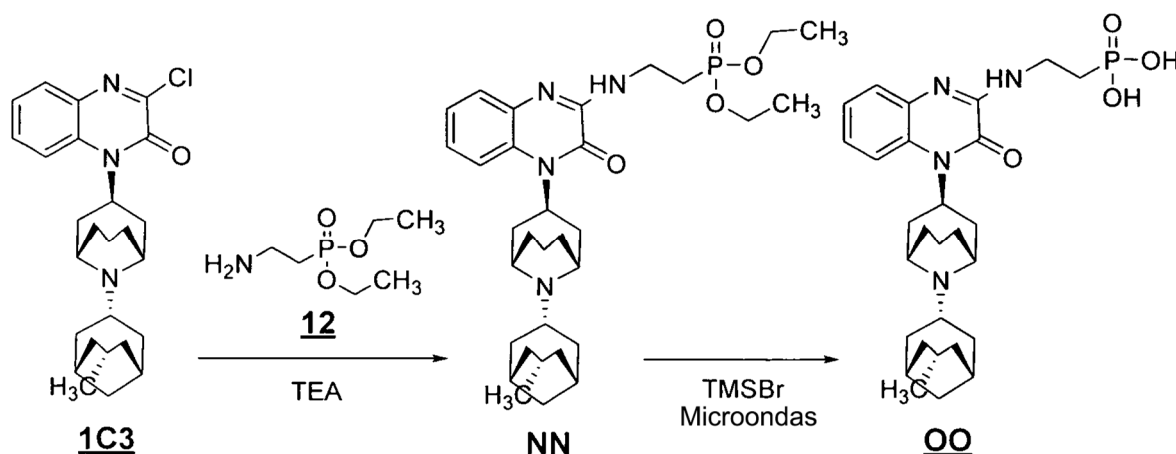
se evaporó la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el filtrado para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **LL**, (2-((4-((1R,1'R,3R,3'R,5S,5'S)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)amino)etil)fosfonato de dietilo.

El compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **LL** (110 mg, 0,19 mmol), tomado directamente de la etapa anterior, y TMSBr (176 mg, 1,15 mmol) se añadieron a MeCN (5 mL). A continuación se irradió la mezcla de reacción durante 20 min a 60°C usando el aparato de microondas y las condiciones tal como se ha descrito anteriormente. Se concentró la solución resultante a presión reducida, se lavó con hexano (5 mL) y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar un residuo. Se disolvió el residuo en una mezcla de MeCN (5 mL) y agua (2,5 mL). Se recogieron los cristales resultantes para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **MM**, ácido (2-((4-((1R,1'R,3R,3'R,5S,5'S)-[3,9' bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)amino)etil)fosfónico (rendimiento 6% del Compuesto **1D3**).

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **MM** se confirmó usando RMN ¹H y MS.

Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **MM**: RMN ¹H: δ_H (ppm, CD₃OD): 7,73 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 5,49-5,36 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,51- 2,37 (m, 2H), 2,31-2,07 (m, 8H), 1,98-1,88 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 6H), 1,71-1,61 (m, 5H); MS: m/z=515,2 [M+1] (Calc: 514,3).

5.7 Ejemplo 7: Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo **NN** y **OO**



El Compuesto **1C3** (300 mg, 0,68 mmol) se disolvió en (5 mL) de DMF. Se añadió el Compuesto **12** (277 mg, 1,53 mmol) seguido por la adición de TEA (0,3 mL, 2,04 mmol). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 16 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Posteriormente, se evaporó la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el filtrado para proporcionar el Compuesto **NN**, (2-((4-((1R,1'R,3R,3'R,5S,5'S,7S)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)amino)etil)fosfonato de dietilo.

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **NN** se confirmó usando MS.

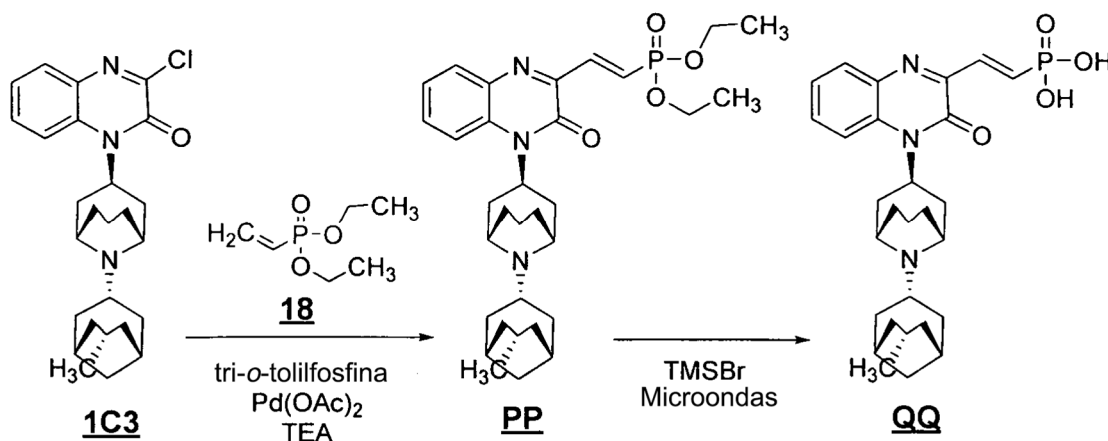
Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **NN**: MS: m/z=585,5 [M+1] (Calc: 584,4).

El Compuesto **NN** (120 mg, 0,21 mmol), tomado directamente de la etapa anterior, y TMSBr (188 mg, 1,23 mmol) se añadieron a MeCN (5 mL). A continuación se irradió la mezcla de reacción durante 20 min a 60°C usando el aparato de microondas y las condiciones tal como se ha descrito anteriormente. Se concentró la solución resultante a presión reducida, se lavó con hexano (5 mL) y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar un residuo. Se disolvió el residuo en una mezcla de MeCN (5 mL) y agua (2,5 mL). Se recogieron los cristales resultantes para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **OO**, ácido (2-((4-((1R,1'R,3R,3'R,5S,5'S,7S)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)amino)etil)fosfónico (rendimiento 10%).

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **OO** se confirmó usando RMN ¹H y MS.

Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **OO**: RMN ¹H: δ_H (ppm, CD₃OD): 7,59 (br, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,21 (br, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 2,28-1,52 (m, 16H), 1,29 (m, 4H), 1,13 (d, J=11,4 Hz, 1H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,90 (m, 2H); MS: m/z=529,3 [M+1] (Calc: 528,3).

5 5.8 Ejemplo 8: Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo **PP** y **QQ**



10 El Compuesto **1C3** (1 g, 2,28 mmol) y vinilfosfonato de dietilo (**18**, 2,28 mmol, Sigma-Aldrich) se disolvieron en MeCN anhidro. A esta solución se le añadió tri-*o*-tolilfosfina (55 mg, 0,18 mmol, Sigma-Aldrich) seguido por Pd(OAc)₂ (31 mg, 0,14 mmol, Sigma-Aldrich). Se selló el vial de reacción y se dejó que la mezcla se agitara durante aproximadamente 16 h a 100°C. Se vigiló el avance de la reacción por CL/MS y cuando estuvo sustancialmente completa se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida para proporcionar un residuo. Al residuo se le añadió Et₂O (20 mL). Se recogieron los cristales resultantes y se filtraron para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **PP**, ((*E*)-2-(4-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)vinil)fosfonato de dietilo.

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **PP** se confirmó usando RMN ¹H y MS.

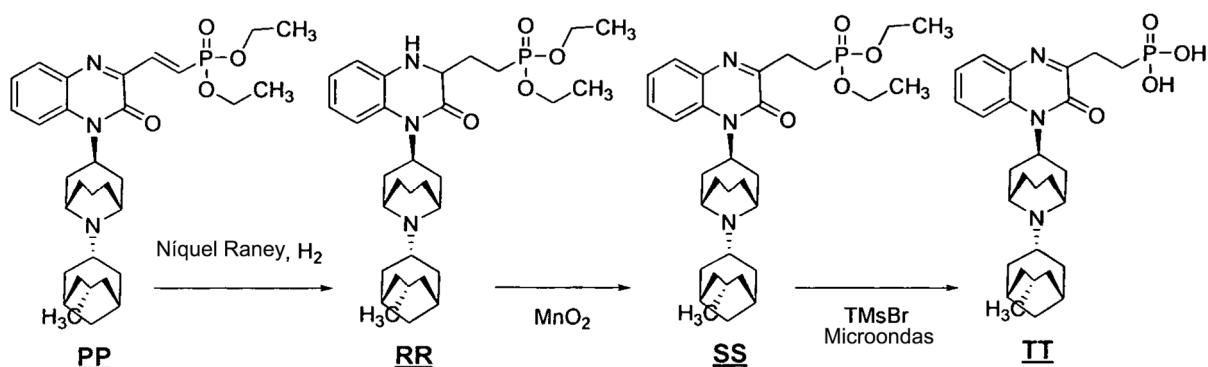
20 Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **PP**: RMN ¹H: δ_H (ppm, CD₃OD): 7,96 (m, 1H), 7,90 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,29 (dd, J=17,5, 20,8 Hz, 1H), 5,49 (br, 1H), 4,22 (m, 6H), 3,96 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,41 (m, 4H), 2,12 (m, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,69 (m, 5H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 6H), 1,18 (d, J=3,5 Hz, 1H), 0,95 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,83 (m, 2H); MS: m/z=568,3 [M+1] (Calc: 567,3).

25 El compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **PP** (350 mg, 0,21 mmol), tomado directamente de la etapa anterior, y TMSBr (796 mg, 5,21 mmol) se añadieron a MeCN (5 mL). A continuación se irradió la mezcla de reacción durante 20 min a 60°C usando el aparato de microondas y las condiciones tal como se ha descrito anteriormente. Se concentró la solución resultante a presión reducida, se lavó con hexano (5 mL) y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar un residuo. Se disolvió el residuo en una mezcla de MeCN (5 mL) y agua (2,5 mL). Se recogieron los cristales resultantes para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **QQ**, ácido ((*E*)-2-(4-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)vinil)fosfónico (rendimiento 27%).

35 La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **QQ** se confirmó usando RMN ¹H y MS.

40 Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **QQ**: RMN ¹H: δ_H (ppm, CD₃OD): 8,25 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,72 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (dd, J=17,4, 20,0 Hz, 1H), 5,78 (br, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,95 (m, 9H), 1,70 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,81 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,69 (m, 2H); MS: m/z=512,3 [M+1] (Calc: 511,3).

5.9 Ejemplo 9: Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo **RR**, **SS** y **TT**



Una solución de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **PP** (300 mg, 0,53 mmol) en EtOH (10 mL) en atmósfera de hidrógeno se redujo sobre níquel Raney al 5% (100 mg, Sigma-Aldrich) a una temperatura de aproximadamente 25°C usando un aparato con balón relleno de hidrógeno. Posteriormente, se filtró la mezcla a través de CELITE y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **RR**, (2-(4-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))-3'-il)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il)etil)fosfonato de dietilo.

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **RR** se confirmó usando MS.

Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **RR**: MS: $m/z=572,3$ [M+1] (Calc: 571,4).

Se suspendió dióxido de manganeso (122 mg, 1,38 mmol, Sigma-Aldrich) en una solución de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **RR** (100 mg, 0,18 mmol) en tolueno (5 mL). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, a temperatura de aproximadamente 100°C, se sometió a reflujo durante 2 h y a continuación se filtró la mezcla caliente a través de CELITE. Se eliminaron las sustancias volátiles a presión reducida para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **SS**, (2-(4-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil)fosfonato de dietilo.

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **SS** se confirmó usando MS.

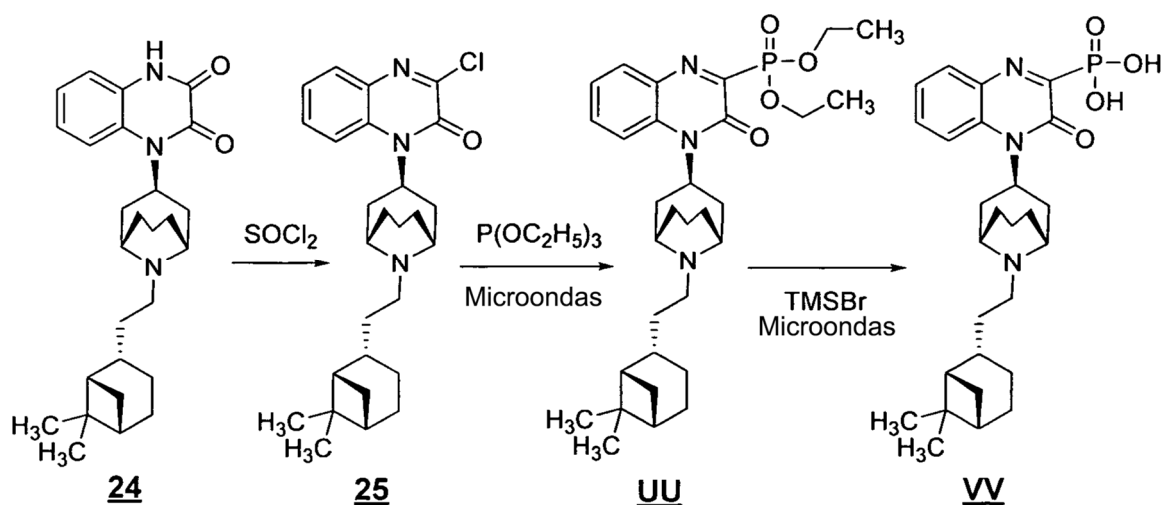
Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **SS**: MS: $m/z=570,4$ [M+1] (Calc: 569,3).

El compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **SS** (100 mg, 0,17 mmol), tomado directamente de la etapa anterior, y TMSBr (796 mg, 5,21 mmol) se añadieron a MeCN (5 mL). A continuación se irradió la mezcla de reacción durante 20 min a 60°C usando el aparato de microondas y las condiciones tal como se ha descrito anteriormente. Se concentró la solución resultante a presión reducida, se lavó con hexano (5 mL) y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar un residuo. Se disolvió el residuo en una mezcla de MeCN (5 mL) y agua (2,5 mL). Se recogieron los cristales resultantes para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **II**, (2-(4-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil)fosfónico ácido (rendimiento 15%).

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **II** se confirmó usando RMN ¹H y MS.

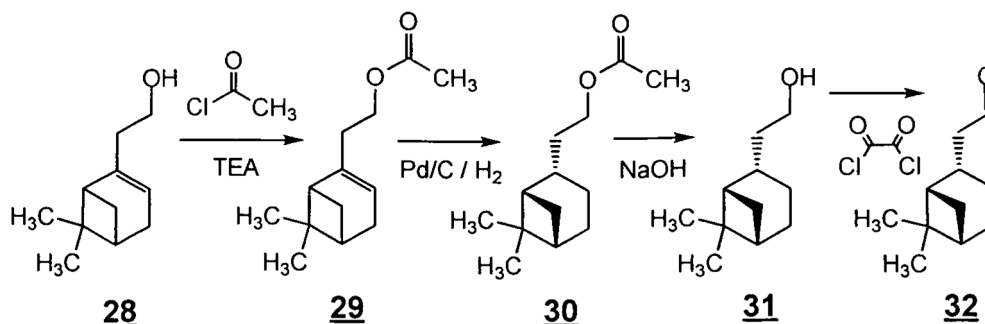
Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **II**: RMN ¹H: δ_H (ppm, CD₃OD): 7,86 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 5,50 (br, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,16 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,46-1,62 (m, 20H), 1,18 (d, J=13,0 Hz, 1H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (m, 2H); MS: $m/z=543$ [M+1] (Calc: 513,3).

5.10 Ejemplo 10: Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo **UU** y **VV**



El Compuesto **24**, 1-((1*R*,3*S*,5*S*)-9-(2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)quinoxalina-2,3(1*H*,4*H*)-diona, está disponible comercialmente o puede prepararse, entre otros, tal como se describe en el Esquema G de la solicitud de patente de EE.UU. publicación US-2010/0.022.519-A1 donde a y q son cada uno O, C y D son cada uno H, A y B forman conjuntamente un puente -(CH₂)₃ y la cetona es 2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)acetaldehído.

El 2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)acetaldehído **32** se preparó del modo siguiente.



A una solución del Compuesto **28** (30 g, 0,2 mol, Nopol, es decir, 2-(6,6- dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)etanol, Sigma-Aldrich) y 45 mL de TEA (0,33 mol) en DCM (200 mL) a una temperatura en el intervalo de 5-10°C se añadió lentamente cloruro de acetilo (17 g, Sigma-Aldrich). Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción durante otros 20 min a una temperatura en el intervalo de 5-10°C, se dejó calentar a una temperatura de aproximadamente 25°C, y a continuación se vertió en agua con hielo (300 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (100 mL). Se combinaron las porciones orgánicas y se lavó con salmuera. Se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida para proporcionar un residuo. Se cromatógrafió el residuo con una columna de sílice eluida con Et₂O:hexanos 1:3 para proporcionar el Compuesto **29**, acetato de 2-(6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)etilo, como un aceite incoloro (30 g). El Compuesto **29** (10 g) se hidrogenó por agitación de una mezcla del mismo y paladio sobre carbono al 10% (Pd/C, 1 g, Sigma-Aldrich) en EtOAc (100 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C bajo una presión de hidrógeno de 60 bar durante 5 h. Después se filtró el Pd/C, se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida para proporcionar el Compuesto **30**, acetato de 2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)etilo, como un aceite incoloro. Al aceite se le añadió una solución de NaOH (7 g) en 100 mL de MeOH: 10 mL de agua y se agitó la mezcla durante 2 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Posteriormente, se concentró la mezcla a presión reducida, se diluyó con agua (40 mL), se extrajo dos veces con DCM (100 mL para cada extracción) y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar el Compuesto **31**, 2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)etanol, como un aceite incoloro (6 g). A una temperatura de -78°C, se añadió lentamente DMSO (4 mL) en DCM (50 mL) a una solución 2 N de dicloruro de oxalilo (Sigma-Aldrich) en DCM (25 mL). Después de 1 h a esa temperatura, se añadió el Compuesto **31** (5 g) en DCM (50 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Posteriormente, se añadió TEA (20 mL) en DCM (40 mL) y se dejó calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 h. A continuación se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua. Se separó la capa orgánica y se evaporaron las sustancias volátiles de la misma a presión reducida para proporcionar el Compuesto **32** como un aceite incoloro.

El Compuesto **24** (500 mg, 1,49 mmol) se disolvió en DCM (10 mL). A esta solución a una temperatura de aproximadamente 25°C se le añadió primero cloruro de tionilo (0,3 mL, 3,45 mmol, Sigma-Aldrich) gota a gota seguido por DMF (0,3 mL). Después del fin de la reacción en aproximadamente 5 min, se evaporó la mezcla a presión reducida para proporcionar el Compuesto **25**, 3-cloro-1-((1*R*,3*S*,5*S*)-9-(2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona.

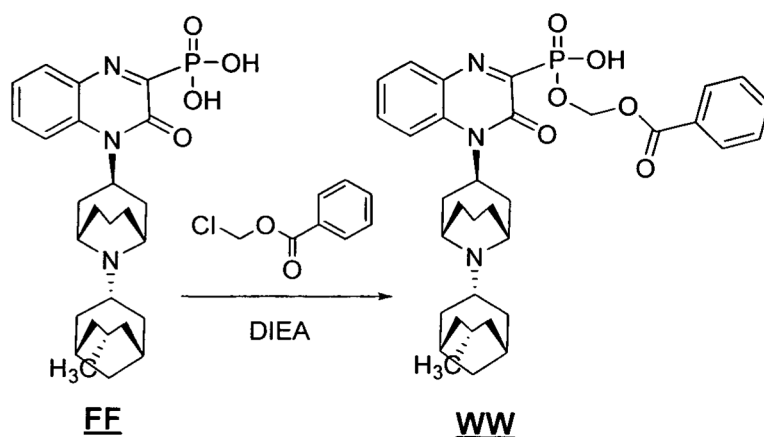
Una solución del Compuesto **25** (200 mg, 0,44 mmol), tomado directamente de la etapa anterior, en fosfato de trietilo (6 mL) se introdujo en un vial de vidrio de 10 mL equipado con una pequeña barra de agitación magnética, y el vial se selló de forma hermética con una parte superior corrugada de aluminio y TEFLÓN. A continuación se irradió la mezcla de reacción durante 1,5 h a 120°C usando el aparato de microondas y las condiciones tal como se ha descrito anteriormente. Posteriormente, se enfrió la mezcla a una temperatura de aproximadamente 25°C antes de que se abriera el vial. Después de la eliminación de sustancias volátiles por destilación en un aparato de destilación a presión reducida de corta trayectoria "KUGELROHR" a 80°C, se cromatografió el residuo en una columna instantánea eluida con un gradiente de EtOAc:hexano 50:50 a EtOAc:hexano 70:30. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y, a presión reducida a 75°C, se evaporaron y se secaron para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **UU**, (4-((1*R*,3*S*,5*S*)-9-(2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)fosfonato de dietilo, como un polvo blanco.

Una mezcla de reacción de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **UU** (180 mg, 0,32 mmol), tomado directamente de la etapa anterior, y TMSBr (298 mg, 1,95 mmol) en MeCN se irradió durante 20 min a 60°C usando el aparato de microondas y las condiciones tal como se ha descrito anteriormente. Se concentró la solución resultante a presión reducida, se lavó con hexano (5 mL) y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar un residuo. Se disolvió el residuo en una mezcla de MeCN (5 mL) y agua (2,5 mL). Se recogieron los cristales resultantes para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **VV**, (4-((1*R*,3*S*,5*S*)-9-(2-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)fosfónico ácido (rendimiento 8% del Compuesto **24**).

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **VV** se confirmó usando RMN ¹H y MS.

Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **VV**: RMN ¹H: δ_H (ppm, CD₃OD): 8,13 (br, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,63 (br, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,20-1,81 (m, 11H), 1,65 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,88 (d, J=9,4 Hz, 1H); MS: *m/z*=500,2 [M+1] (Calc: 499,3).

5.11 Ejemplo 11: Síntesis de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **WW**

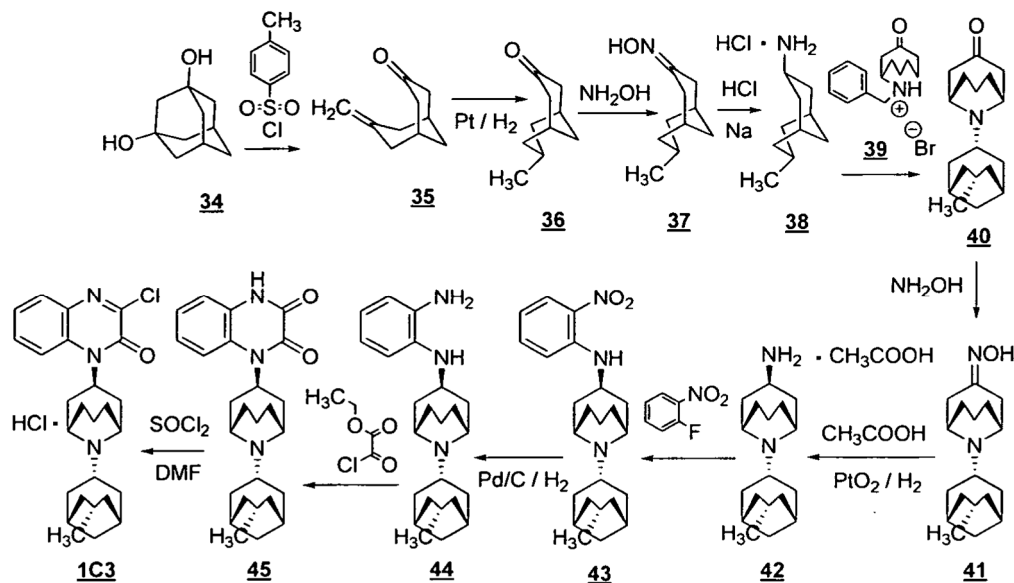


El compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **FF** (100 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) y se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C. Se añadieron DIEA (0,2 mL, 0,82 mmol, Sigma-Aldrich) y benzoato de clorometilo (119 mg, 0,70 mmol, Sigma-Aldrich). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, a temperatura de aproximadamente 70°C, y se sometió a reflujo durante aproximadamente 16 h. Después de enfriar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 25°C, se añadió EtOAc (50 mL). Se lavó la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) seguido por salmuera (10 mL). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo. Se cromatografió el residuo en una columna de fase inversa eluida con MeCN:agua para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **WW**, 2-fenilacetato de (((4-(1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)(hidroxi)fosforil)oxi)metilo (rendimiento 38%).

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **WW** se confirmó usando RMN ^1H y MS.

5 Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **WW**: RMN ^1H : δ_{H} (ppm, CD_3OD): 8,33 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,08 (d, $J=13,8$ Hz, 2H), 5,82 (br, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,05 (m, 7H), 1,80 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,92 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,79 (m, 2H); MS: $m/z=620,2$ [$\text{M}+1$] (Calc: 619,3).

10 5.12 Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto **1C3**



15 Se combinaron 2-adamanatanodiol (**34**, 500 g, 2,97 mol, Sigma-Aldrich), cloruro de p-tosilo (624 g, 3,27 mol, Sigma-Aldrich) y piridina (1,5 L) y se agitó en atmósfera de argón. Se calentó la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 68-71°C y se mantuvo a esa temperatura durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C y se vertió en salmuera saturada (6 L). Se extrajo la mezcla resultante tres veces con MTBE (4 L para cada extracción). Se combinaron las porciones orgánicas, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró en 1 kg de gel de sílice (pretratada con hexanos:TEA). Se cromatografió el material adsorbido en 1,5 kg de sílice eluida en secuencia con EtOAc:hexanos 1:10 (5 L) y a continuación EtOAc:hexanos 2:10 (5 L). Se combinaron las fracciones de todos los productos y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un residuo. Se suspendió el residuo en agua desionizada (2 L), se agitó durante 10 min y se filtró a presión reducida para eliminar cualquier exceso de reactivo. Se tomaron los sólidos restantes en MTBE (2 L), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 301 g del Compuesto **35**, (1R,5S)-7-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, como un sólido cristalino blanco (rendimiento 67%).

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

30 Compuesto **35**: RMN ^1H : δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4,79 (2H, s), 2,51 (8H, m), 2,29 (2H, m), 1,94 (2H, m), 1,60 (1H, m); TLC (SiO_2) EtOAc:hexanos 1:10: $R_f=0,25$ (visualizado con reactivo en pulverización de KMnO_4).

35 El Compuesto **35** (250 g, 1,66 mol) se dividió en cinco lotes iguales. En una atmósfera de hidrógeno, se hidrogenó el primer lote sobre negro de platino (5 g, Sigma-Aldrich) a 50 psi en ciclohexano:EtOAc 99:1 en seco (200 mL) durante 2 h. Se decantó la mezcla de reacción y se lavó el catalizador restante con ciclohexano hasta que no quedó producto determinado por TLC. A continuación se recargó el matraz de reacción con el lote siguiente del Compuesto **35**, ciclohexano (200 mL) e hidrógeno y se hidrogenó la mezcla de reacción a 50 psi durante 2 h. Se repitió este procedimiento hasta que se hizo reaccionar todos los lotes. Se combinaron todos los filtrados, se filtró a través de CELITE y se concentró a una temperatura de aproximadamente 25°C para proporcionar el Compuesto **36**, 7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, como un aceite incoloro.

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

45 Compuesto **36**: ^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2,42 (4H, m), 2,26 (2H, m), 1,98- 2,00 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,54 (1H, m), 0,80 (1H, m); TLC (SiO_2) EtOAc:hexanos 2:10: $R_f=0,30$ (visualizado con reactivo en pulverización de KMnO_4).

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

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

Compuesto **37**: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3,21 (1H, d), 2,05-2,41 (4H, m), 1,73-2,11 (4H, m), 1,51-1,73 (2H, m), 1,33 (1H, d), 0,82 (4H, m), 0,63 (1H, t).

En un matraz de base redonda de 5 L de tres bocas equipado con un agitador superior, un embudo de decantación de igualación de presión de 1 L y una sonda de temperatura se añadió tolueno (aproximadamente 3 L) y metal Na (67,17 g, 2,8 mol, Sigma-Aldrich). En una atmósfera de argón, se calentó la mezcla a un suave reflujo hasta que se fundió el metal Na. A continuación se añadió una solución de una porción del Compuesto **37** (66,66 g, 0,40 mol) en alcohol isopropílico en seco (230 mL) gota a gota por medio del embudo de decantación durante 1,5 h. Con agitación, la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 16 h. Después de enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 25°C, se añadieron los siguientes materiales en orden de secuencia: EtOH (164 mL) gota a gota durante 15 min, EtOH:H₂O 1:1 (164 mL) gota a gota durante 15 min y agua (500 mL) gota a gota durante 30 min. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Se vertió la mezcla en un embudo de separación de 6 L y se separó la fase orgánica. Se extrajo la parte acuosa tres veces con Et₂O (1 L para cada extracción).

El proceso que acaba de describirse se repitió dos veces más usando cada vez 66,66 g del Compuesto **37**. Se combinaron todas las partes orgánicas, se secó (MgSO₄) y se filtró en un matraz Erlenmeyer de 6 L. A la mezcla se le añadió HCl 2 M en Et₂O (1,5 L, 2,5 eq). Se dejó que la mezcla se agitara y enfriara en un baño de hielo:MeOH durante 1 h. Los sólidos que se formaron se filtraron a presión reducida y se secaron a presión reducida a 50°C durante 18 h para proporcionar 100,01 g del Compuesto **38**, clorhidrato de (3*s*,7*s*)-7-metilbiciclo[3.3.1]nonan-3-amina, como un sólido cristalino blanco. Se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con Et₂O (2 L). Los sólidos que quedaban se filtraron y se lavaron con Et₂O (2 L) para proporcionar 87,1 g de un segundo cultivo del Compuesto **38** después de secado (rendimiento global 39%).

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

Compuesto **38**: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 8,28 (3H, bs), 3,55 (1H, m), 2,25 (2H, m), 1,81-2,09 (4H, m), 1,85 (1H, m), 1,61 (3H, m) 1,08 (1H, d), 0,70-0,88 (5H, m).

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

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

Compuesto **40**: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3,68 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,61 (2H, m), 2,25 (4H, m), 1,98 (1H, m), 1,85 (4H, m), 1,49-1,78 (7H, m), 1,25 (2H, m), 1,07 (1H, d), 0,86 (3H, d), 0,78 (2H, t).

Se combinaron el Compuesto **40** (67 g, 0,243 mol), THF (500 mL) y AcOH (41,78 mL, 0,730 mol). A esta mezcla se le añadió NH₂OH acuoso al 50% (45 mL, 0,730 mol). Con agitación, la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla a una temperatura de aproximadamente 25°C y se añadió agua desionizada (500 mL). A continuación se añadió carbonato de potasio (100 g, 0,730 mol) en agua desionizada (500 mL) en una porción. Se agitó la mezcla resultante y se enfrió en un baño de hielo durante 1 h. Los sólidos que se formaron se filtraron a presión reducida y se secaron a presión reducida a 60°C para proporcionar el Compuesto **41**, (1*R*,3*r*,5*S*,7*s*)-7-metil-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-ona oxima (rendimiento >99%).

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

Compuesto **41**: RMN ¹H: 6 h (400 MHz, CD₃OD): 3,76 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,02 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,27 (4H, m), 1,78-2,08 (7H, m), 1,67 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,46 (1H, m), 1,22 (2H, t), 1,09 (1H, d), 0,85 (5H, m).

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

15 La identidad del Compuesto **42** se confirmó usando RMN ¹H y CL/MS.

Compuesto **42**: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 3,73 (2H, m), 3,55 (1H, m), 2,46 (2H, m), 2,24 (2H, m), 1,75-2,12 (11H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 1,28 (4H, m), 1,06 (1H, d), 0,89 (3H, d), 0,80 (2H, t); CL/MS (t_r=1,689 min): m/z=277,3 [M+H]⁺ (Calc: 276,5).

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

25 La identidad del Compuesto **43** se confirmó usando RMN ¹H y CL/MS.

30 Compuesto **43**: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 8,17 (1H, d), 8,01 (1H, m), 7,43 (1H, t), 6,93 (1H, d), 6,61 (1H, t), 3,95 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,06 (1H, m), 2,48 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,87-2,08 (4H, m), 1,45-1,89 (6H, m), 1,35 (2H, t), 0,95-1,22 (5H, m), 0,87 (5H, m); CL/MS (t_r=2,732 min): [M+H]⁺ (Calc: 397,6).

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

40 La identidad del Compuesto **44** se confirmó usando CL/MS.

Compuesto **44**: CL/MS (t_r=2,045 min): m/z = 368,9 [M+H]⁺ (Calc: 367,6).

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

50 La identidad del Compuesto **45** se confirmó usando RMN ¹H y CL/MS.

55 Compuesto **45**: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,26 (1H, m), 7,05 (3H, m), 4,80 (1H, bs), 3,44 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,25-2,46 (3H, m), 2,05 (2H, m), 1,93 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,69 (4H, m), 1,54 (1H, m), 1,18 (4H, m), 1,01 (1H, m), 0,88 (5H, m); CL/MS (t_r=2,048 min): m/z=422,3 [M+H]⁺ (Calc: 421,6).

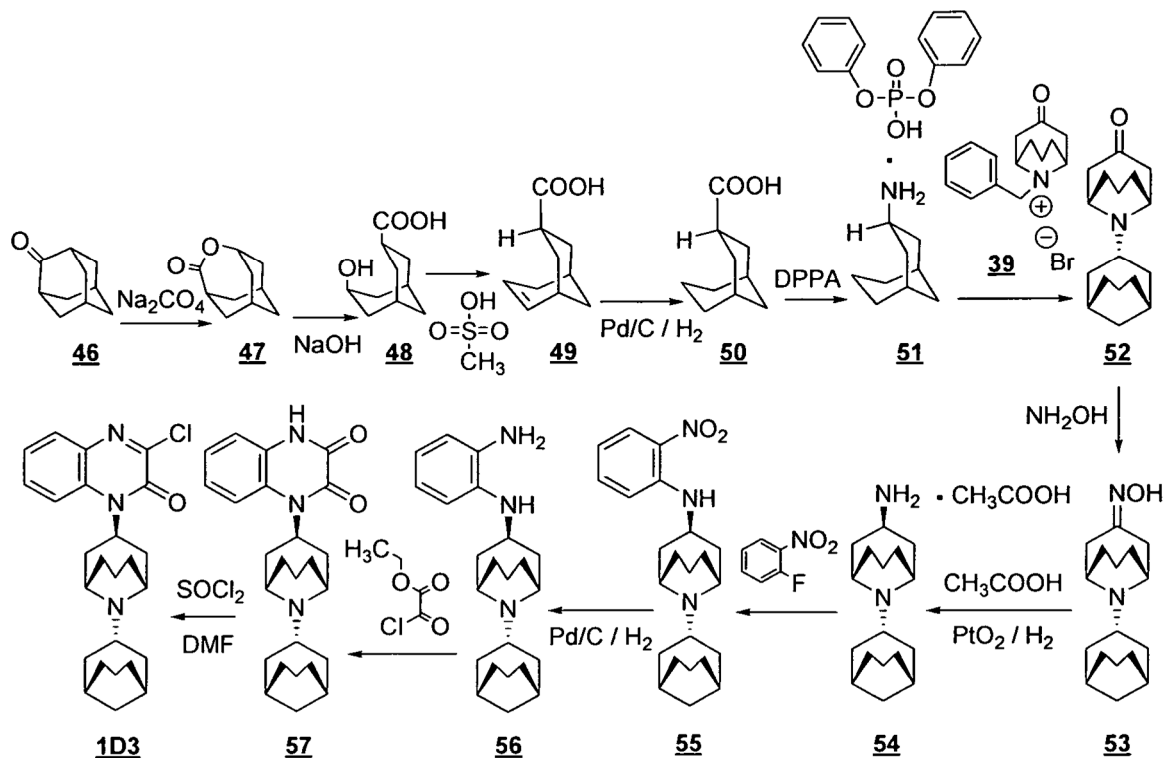
60 El Compuesto **45**, tomado directamente de la etapa anterior, se suspendió en DCE (250 mL) y DMF (2,5 mL). Se añadió cloruro de tionilo (20 equivalentes, Sigma-Aldrich) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 2 h. Se evaporó la mezcla a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con MTBE. Se agitó el residuo durante 1 h en MTBE y a continuación se filtró a presión reducida para proporcionar 24,13 g del Compuesto **1C3** como el clorhidrato (82% de rendimiento del Compuesto **43**).

65 La identidad del Compuesto **1C3** se confirmó usando RMN ¹H y CL/MS.

Compuesto **1C3**: RMN ^1H : δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 11,05 (1H, bs), 8,79 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,43 (1H, t), 6,55 (1H, m), 4,10 (2H, m), 3,81 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,92 (1H, m), 2,47 (6H, m), 2,09 (4H, m), 1,50-1,93 (7H, m), 1,39 (1H, d), 0,92 (3H, d), 0,65 (2H, m);

5 CL/MS ($t_r=2,588$ min): $m/z=442,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 440,0).

5.13 Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto **1D3**



Se disolvió 2-adamantanona (**46**, 1.000 g, 6,66 mol, Sigma-Aldrich) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 L, Sigma-Aldrich). A esta mezcla agitada mecánicamente rodeada por un baño de enfriamiento con una temperatura mantenida a 20°C se le añadió percarbonato de sodio (1.254,8 g, 7,99 mol, Sigma-Aldrich) en porciones durante 1 h; la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 60°C durante la adición. Después de 2 h de agitación adicional, se añadió agua desionizada (4 L) seguido por cuatro extracciones con DCM (2 L para cada extracción). Se combinaron las porciones orgánicas, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 1.180 g del Compuesto **47**, (1R,3r,6s,8S)-4-oxatriciclo[4,3.1.13,8]undecan-5-ona, como un sólido cristalino blanco (rendimiento 97%).

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

Compuesto **47**: RMN ^1H : δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4,48 (1H, s), 3,06 (1H, m), 2,09 (2H, m), 2,00 (3H, m), 1,95 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,70 (2H, m); TLC (SiO_2) EtOAc:hexanos 1:1: R = 0,8 (visualizado con reactivo de pulverización de azul de molibdeno).

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

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

Compuesto **48**: RMN ^1H : δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,88 (1H, s), 4,44 (1H, s), 3,73 (1H, m), 1,95 (4H, m), 1,63 (2H, m), 1,41 (3H, m), 1,22 (2H, m), 1,16 (1H, m); TLC (SiO_2) 2: 1:0.1 EtOAc:hexanos:AcOH: R=0,3 (visualizado con reactivo de pulverización de azul de molibdeno).

El Compuesto **48**, tomado directamente de la etapa anterior, se suspendió en tolueno (8 L). A esto se le añadió ácido metanosulfónico (367 mL, 4,73 mol, Sigma-Aldrich). Con agitación, se calentó a reflujo la mezcla de reacción resultante y se eliminó el agua por medios azeotrópicos durante 5 h. Después de enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 25°C, se añadió agua desionizada (4 L) con agitación. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto **49**, ácido (1*R*,3*S*,5*S*)-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se introdujeron el Compuesto **52** (580,1 g, 2,22 mol) y THF (4 L) en un reactor; el control de la temperatura del reactor se estableció en 18°C. Se añadió NH₂OH acuoso al 50% (415 mL, 6,66 mol) seguido por la lenta adición de AcOH (381,25 mL, 6,66 mol). La temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 28°C durante la adición. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a una temperatura de aproximadamente 25°C y a continuación se calentó a un suave reflujo y se sometió a reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla a una temperatura de aproximadamente 25°C y se añadieron agua desionizada (4 L) y DCM (4 L). Con agitación vigorosa, a continuación se añadió lentamente NaHCO₃ (560 g, 6,66 mol) durante 30 min y la mezcla se dejó en agitación hasta que cesó la efervescencia. El precipitado blanco que se formó se filtró a presión reducida, se lavó con agua desionizada (1 L) y se secó a presión reducida a 60°C durante 72 h para proporcionar 432,5 g del Compuesto **53**, (1*R*,1'*R*,3*r*,5*S*,5'*S*)-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan-3'-ona oxima, como un sólido blanco (rendimiento 70,6%). Se dejó que el filtrado formara capas y se separó la fase orgánica. Se lavó la capa acuosa tres veces con DCM (2 L para cada lavado). Se combinaron las porciones orgánicas, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo claro. El sólido se trituró con Et₂O:EtOAc 10:1 (1 L), se agitó durante 1 h y se filtró a presión reducida para proporcionar un residuo que se secó a presión reducida a 60°C durante 72 h para proporcionar 138,4 g adicionales del Compuesto **53** como un sólido blanco (rendimiento 22,6%, rendimiento global 93,2%).

El Compuesto **53** (570,9 g, 2,07 mol) se tomó en AcOH (3 L). Esta mezcla, con un volumen total disuelto de 3,3 L, se dividió en diez lotes de 330 mL. En una atmósfera de hidrógeno, a cada lote se le añadió óxido de platino (IV) (9,40 g, 0,041 mol) y a continuación se hidrogenó cada lote a 50 psi durante 16 h a 18 h. Se combinaron los lotes y se filtraron a través de CELITE. Se lavó la torta del filtro con AcOH (500 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida a 70°C para proporcionar un aceite. Al aceite se le añadió Et₂O (6 L). Se agitó la mezcla y se enfrió a 0°C durante 1 h. El precipitado blanco que se formó se filtró a presión reducida y se lavó con Et₂O (2 L) para proporcionar 253,4 g del Compuesto **54**, acetato de (1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan-3'-amina (rendimiento 35,3%). Se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo que se sometió al mismo tratamiento con Et₂O. Se aisló un segundo cultivo de 213,7 g del Compuesto **54** (rendimiento 32,1%). El filtrado se evaporó de nuevo a presión reducida para proporcionar 201,1 g del Compuesto **54** (rendimiento 25,4%, rendimiento global 92,8%).

La identidad del Compuesto **54** se confirmó usando RMN ¹H.

Compuesto **54**: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 3,63 (3H, m), 3,42 (1H, m), 2,36 (2H, m), 2,01 (5H, m), 1,89 (5H, m), 1,39-1,78 (13H, m), 1,12 (2H, m).

En la parte 1, se introdujeron el Compuesto **54** (439,0 g, 1,36 mol) y MeCN (4 L) en un reactor; el control de la temperatura del reactor se fijó en 25°C. A esta mezcla se le añadieron TEA (412,9 g, 4,08 mol, 3 eq) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (194,2 g, 1,38 mol, 1 eq). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, se sometió a reflujo durante 6 días y a continuación se enfrió a 0°C. El precipitado amarillo que se formó se recogió por filtración a presión reducida. La torta de filtro se lavó cuatro veces con DCM (2 L para cada lavado) y se apartaron los filtrados. Los 91 g de sólidos remanentes, que comprendían el Compuesto **54** recuperado, se secaron y se apartaron.

En la parte 2, se repitió la reacción descrita en la parte 1 anterior usando el Compuesto **54** recuperado como material de partida con la salvedad de que se usó DMF (2 L) y K₂CO₃ (3 eq). Después de agitación durante 2 h a 110°C, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se vertió en agua desionizada (4 L). Esta mezcla se extrajo seis veces con Et₂O (2 L para cada extracción). Se combinaron las porciones orgánicas y se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo

Se combinaron el residuo de la parte 2 y los filtrados de la parte 1 y se evaporó la combinación resultante a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se trituró con agua desionizada (4 L). Los sólidos que se formaron se filtraron a presión reducida y se lavaron con agua desionizada adicional. A continuación los sólidos se secaron a presión reducida a 60°C durante 48 h para proporcionar 402 g del Compuesto **55**, (1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-*N*-(2-nitrofenil)-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-amina, como un sólido amarillo brillante (rendimiento 77%).

El Compuesto **55** (402 g, 1,05 mol) se tomó en MeOH (2,5 L). Esta mezcla se dividió en diez lotes. En una atmósfera de hidrógeno, a cada lote se le añadió Pd/C al 10% (0,04 mol) y, con agitación, se hidrogenó cada lote a 50 psi durante 3 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Los lotes se filtraron a través de CELITE y la torta de filtro se lavó con MeOH. Se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con Et₂O y a continuación se filtró a presión reducida para proporcionar el Compuesto **56**, *N*'-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]3'-il)benceno-1,2-diamina, como un sólido marrón claro (rendimiento >99%).

El Compuesto **57**, 1-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]3'-il)quinoxalina-2,3(1*H*,4*H*)-diona, se preparó a partir del Compuesto **56** y de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo de una forma similar a la preparación descrita anteriormente del Compuesto **45** a partir del Compuesto 44 (rendimiento 95%).

La identidad del Compuesto **57** se confirmó usando RMN ¹H.

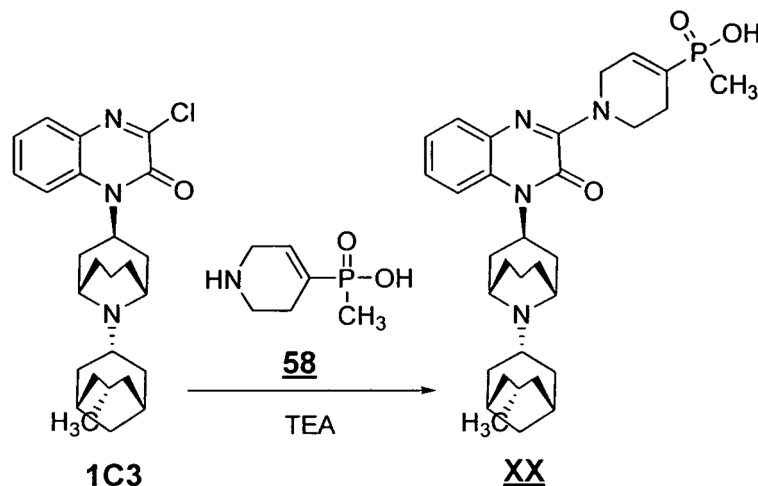
Compuesto **57**: RMN ^1H : δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 7,74, (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,55 (2H, m), 7,30 (1H, dt, $J=8,7, 1,5$ Hz), 5,13 (1H, bs), 3,50-3,40 (3H, m), 2,65 (2H, bt), 2,40 (1H, m), 2,00-1,87 (6H, m), 1,86-1,30 (15H, m), 1,03 (2H, m).

5 El Compuesto **57** (6,5 g, 15,95 mmol) se suspendió en DCM (150 mL). Se añadió cloruro de tionilo (20 mL) seguido por la adición de DMF (1 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 1 h. Se evaporó la mezcla a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con MTBE (100 mL) para proporcionar un sólido marrón claro. El sólido se repartió en agua de hielo:solución acuosa de carbonato de sodio (400 mL) y DCM (400 mL). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se trituró con Et_2O (150 mL) para proporcionar 4,8 g del Compuesto **1D3** como un sólido blanco (rendimiento 71%).

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

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

5.14 Ejemplo 14: Síntesis de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **XX**



20 A una solución del Compuesto **1C3** (96 mg, 0,22 mmol) y ácido metil(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fosfínico (58, 35,0 mg, 0,22 mmol, Tocris Bioscience, Ellisville, MO) en DMSO (3 mL) en un vial de reacción se le añadió TEA (0,05 mL, 0,33 mmol). La mezcla de reacción resultante se selló en el vial de reacción y se dejó en agitación a 100°C durante 1,5 h. Posteriormente, se evaporó la mezcla hasta sequedad para proporcionar un residuo. Se cromatografió el residuo en una columna instantánea eluido con un gradiente de $\text{MeOH}(\text{NH}_4\text{OH}$ al 10%):DCM 15:85 a $\text{MeOH}(\text{NH}_4\text{OH}$ al 10%):DCM 20:80. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **XX**, ácido metil(1-(4-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fosfínico.

La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **XX** se confirmó usando RMN ^1H y MS.

35 Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo **XX**: RMN ^1H : 5H (ppm, CD_3OD): 7,76-7,63 (1H, br), 7,57-7,41 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,37-7,17 (2H, m), 6,55-6,38 (1H, d, $J=17,9$ Hz), 5,48-5,33 (1H, br), 4,42 (2H, s), 4,27-4,14 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 4,05-3,90 (3H, m), 3,11-2,94 (2H, m), 2,88-2,70 (1H, m), 2,64-2,52 (2H, m), 2,49-2,30 (4H, m), 2,21-2,04 (6H, m), 1,95-1,61 (2H, m), 1,79-1,67 (4H, m), 1,37-1,29 (3H, d, $J=13,6$ Hz), 1,27-1,14 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 1,00-0,91 (3H, m), 0,90-0,71 (2H, m); MS: m/z =565,3 [$\text{M}+1$].

5.15 Ejemplo 15: Ensayo de unión a receptor ORL-1 *in vitro*

45 **Procedimientos de ensayo de unión a receptor ORL-1**: Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor de tipo receptor de opioides (ORL-1) humano (Receptor Biology) por lisis celular en tampón isotónico enfriado con hielo (MgCl_2 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (placa 10 mL/10 cm) seguido por homogenización con un triturador de tejidos/mortero de Teflón. Se recogieron las membranas por centrifugación a $30.000 \times g$ durante 15 min a 4°C y se resuspendieron los microgránulos en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/mL. Se determinaron las concentraciones de proteínas usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Las partes alícuotas de membranas del receptor ORL-1 se

almacenaron a -80°C .

Los ensayos de unión a radioligandos (cribado y desplazamiento de dosis) usaron [^3H]-nociceptina (0,1 nM NEN; 87,7 Ci/mmol) con 10-20 μg de proteína de membrana en un volumen final de 500 μL de tampón de unión (MgCl_2 10 mM, EDA 1 mM, DMSO al 5%, HEPES 50 mM, pH 7,4). Se determinó la unión no específica en presencia de nociceptina no marcada 10 nM (American Peptide Company). Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a aproximadamente 25°C . Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) prehumedecidas en polietilimina al 0,5% (Sigma-Aldrich). Se realizó la recogida usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Packard) seguido por tres lavados de filtración con 500 μL de tampón de unión enfriado con hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 horas. Se añadieron 50 μL /pocillo de cóctel de centelleo (BetaScint; Wallac) y se contaron las placas en Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Se analizaron los datos de los experimentos de cribado y desplazamiento de dosis usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de curvas en GraphPad PRISM™, v. 3.0, respectivamente, o una función interna para ajuste de curvas de competencia en un punto.

Datos de unión a receptor ORL-1: Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una afinidad de unión (K_i) para el receptor ORL-1 humano de aproximadamente 1.000 nM o menos en una realización, o aproximadamente 500 nM o menos en otra realización. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 300 o menos para la unión a receptores ORL-1. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 35 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 15 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 4 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,4 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo de la descripción tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 o menos.

5.16 Ejemplo 16: Ensayo funcional de receptor ORL-1 *in vitro*

Procedimientos de ensayo de unión a [^{35}S]GTP γ S de receptor ORL-1: Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor de tipo receptor de opioides (ORL-1) humano (Receptor Biology) por lisis celular en tampón isotónico enfriado con hielo (MgCl_2 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (placa de 10 mL/10 cm) seguido por homogenización con un triturador de tejidos/mortero de Teflón. Se recogieron las membranas por centrifugación a 30.000 x g durante 15 min a 4°C , y se resuspendieron los microgránulos en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/mL. Se determinaron las concentraciones de proteínas usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Las partes alícuotas de membranas del receptor ORL-1 se almacenaron a -80°C .

Se realizaron ensayos de unión funcional del modo siguiente. Se preparó solución de membrana de ORL-1 por adición en secuencia de concentraciones finales de 0,066 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de proteína de membrana ORL-1, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de saponina, GDP 3 μM y 0,20 nM [^{35}S]GTP γ S a tampón de unión (100 mM NaCl, MgCl_2 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. Se transfirió la solución de membrana separada (190 μL /pocillo) a placas de polipropileno de 96 pocillos superficiales que contenían 10 μL de soluciones de reserva concentradas 20x de agonista/nociceptina preparadas en DMSO. Se incubaron las placas durante 30 min a aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 μL de tampón de unión enfriado con hielo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 horas. Se añadieron 50 μL /pocillo de cóctel de centelleo (BetaScint; Wallac) y se contaron las placas en Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidea en GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidea no lineales.

Datos funcionales del receptor ORL-1: EC_{50} GTP de ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo tendrá una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 5.000 o menos para estimular la función de receptor ORL-1. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 1.000 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 80 o menos. En otra

realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 50 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 35 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 15 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 4 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,4 o menos. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP de ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,1 o menos.

$E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por nociceptina, a standard ORL-1 agonista. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo tendrá una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 50% o más. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 75% o más. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 85% o más. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 95% o más. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 100% o más. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de aproximadamente el 110% o más. En algunas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo que actúa como un agonista parcial tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 10%. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas parciales tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 20%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas parciales tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 30%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas parciales tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 40%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo agonistas parciales tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP de ORL-1 (%) de menos de aproximadamente el 50%.

5.17 Ejemplo 17: Ensayos de unión al receptor de opioides μ *in vitro*

Procedimientos de ensayo de unión al receptor de opioides μ : Se realizaron ensayos de unión a radioligandos usando receptores μ humanos de expresión de membranas recién descongeladas (Perkin Elmer, Shelton, CT). Los ensayos de unión de desplazamiento de dosis de radioligandos para receptores de opioides μ humano usaron [3 H]-diprenorfina 0,2 nM (NEN, Boston, MA), con 5-20 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500 μ L de tampón de unión (MgCl₂ 10 mM, EDA 1 mM, DMSO al 5%, HEPES 50 mM, pH 7,4). Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1-2 h a aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard, Meriden, CT) prehumedecidas en polietilimina al 0,5% usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido por realización de tres lavados de filtración con 500 μ L de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 horas. Se añadió cóctel de centelleo BetaScint (Wallaco, Turku, Finlandia) (50 μ L/pocillo), y se contaron las placas usando Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de competencia en un punto en GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, CA), o una función interna para ajuste de curvas de competencia en un punto.

Datos de unión al receptor de opioides μ : En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 3.000 o menos para la unión a receptores de opioides μ , o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 650 o menos, o aproximadamente 525 o menos, o aproximadamente 250 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos, o aproximadamente 1 o menos, o aproximadamente 0,1 o menos.

5.18 Ejemplo 18: Ensayos funcionales del receptor de opioides μ *in vitro*

Procedimientos de ensayo funcional del receptor de opioides μ : Los ensayos funcionales de [35 S]GTP \square S se realizaron usando membranas recién descongeladas que expresan receptores μ humanos. Las reacciones de ensayo se prepararon por adición en secuencia de los siguientes reactivos al tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo (concentraciones finales indicadas): proteína de membrana (0,026 mg/mL), saponina (10 mg/mL), GDP (3 mM) y [35 S]GTP \square S (0,20 nM; NEN). La solución de membrana separada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos superficiales que contenían 10 μ L de soluciones de reserva concentradas 20x del agonista DA MGO ([D-Ala², N-metil-Phe⁴ Gly-ol⁵]-encefalina) preparadas en sulfóxido

de dimetilo (DMSO). Se incubaron las placas durante 30 min a aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard, Meriden, CT) usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido por tres lavados de filtración con 200 µL de tampón de lavado enfriado en hielo (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 h. Se añadió cóctel de centelleo BetaScint (Wallaco, Turku, Finlandia) (5 µL/pocillo) y se contaron las placas usando Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidea en GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidea no lineales.

Datos funcionales del receptor de opioides µ: EC₅₀ GTP µ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor de opioides µ. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC₅₀ GTP µ (nM) de aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 4.100 o menos, o aproximadamente 3.100 o menos, o aproximadamente 2.000 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos, o aproximadamente 1 o menos, o aproximadamente 0,4 o menos, o aproximadamente 0,1 o menos.

E_{máx} GTP µ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por DAMGO, un agonista µ estándar. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una E_{máx} GTP µ (%) de aproximadamente el 10% o más, o aproximadamente el 20% o más, o aproximadamente el 50% o más, o aproximadamente el 65% o más, o aproximadamente el 75% o más, o aproximadamente el 88% o más, o aproximadamente el 100% o más. En otras realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una E_{máx} GTP µ (%) de aproximadamente el 10% o menos, o aproximadamente el 5% o menos, o aproximadamente el 2% o menos.

5.19 Ejemplo 19: Ensayos de unión al receptor de opioides kappa *in vitro*

Procedimientos de ensayo de unión al receptor de opioides kappa: Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor de opioides kappa (kappa) (clonación interna) por lisis celular en tampón hipotónico enfriado en hielo (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (placa de 10 mL/10 cm) seguido por homogenización con un triturador de tejidos/mortero de Teflón. Se recogieron las membranas por centrifugación a 30.000 x g durante 15 min a 4°C y se resuspendieron los microgránulos en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/mL. Se determinaron las concentraciones de proteínas usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Las partes alícuotas de membranas del receptor kappa se almacenaron a -80°C.

Los ensayos de desplazamiento de dosis de radioligandos usaron [³H]-U69,593 0,4-0,8 nM (NEN; 40 Ci/mmol) con 10-20 g de proteína de membrana (receptor de opioides kappa recombinante expresado en células HEK 293 (preparación interna) en un volumen final de 200 µL de tampón de unión (DMSO al 5%, base Trizma 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de U69,593 o naloxona no marcada 10 µM. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se determinaron por filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) prehumedecidas en polietilenimina al 0,5% (Sigma-Aldrich). Se realizó la recogida usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Packard) seguido por cinco lavados de filtración con 200 µL de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1-2 horas. Se añadieron 50 µL/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se contaron las placas en Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos de unión al receptor de opioides kappa: En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo sustancialmente no tendrán actividad en un receptor de opioides kappa. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 300 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 20 o menos, o aproximadamente 15 o menos, o aproximadamente 10 o menos.

5.20 Ejemplo 20: Ensayos funcionales del receptor de opioides kappa *in vitro*

Procedimientos de ensayo funcional del receptor de opioides kappa: Se realizaron ensayos de unión a [³⁵S]GTPγS funcionales del modo siguiente. Se preparó solución de membrana de receptor de opioides kappa por adición en secuencia de concentraciones finales de 0,026 µg/µL de proteína de membrana kappa (interna), 10 µg/mL de saponina, 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 separada (190 µL/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos superficiales que contenían 10 µL de soluciones de reserva concentradas 20x de agonista preparadas en DMSO. Se incubaron las placas durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 µL de tampón de

unión en frío en hielo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 horas. Se añadieron 50 μL /pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se contaron las placas en Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

5 **Datos funcionales del receptor de opioides κ :** EC_{50} GTP κ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor de opioides κ . En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 2.000 o menos, o aproximadamente 1.500 o menos, o aproximadamente 800 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 300 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 10 o menos.

15 $E_{\text{máx}}$ GTP κ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por U69,593. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{\text{máx}}$ GTP κ (%) de aproximadamente el 10% o más, o aproximadamente el 15% o más, o aproximadamente el 30% o más, o aproximadamente el 40% o más, o aproximadamente el 45% o más, o aproximadamente el 75% o más, o aproximadamente el 90% o más, o aproximadamente el 100% o más. En otras realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{\text{máx}}$ GTP κ (%) de aproximadamente el 10% o menos, o aproximadamente el 5% o menos, o aproximadamente el 2% o menos.

20 5.21 Ejemplo 21: Ensayos de unión al receptor de opioides delta *in vitro*

25 **Procedimientos de ensayo de unión al receptor de opioides δ :** Los ensayos de desplazamiento de dosis de radioligando usaron [^3H]-Naltrindol 0,2 nM (NEN; 33,0 Ci/mmol) con 10-20 μg de proteína de membrana (receptor de opioides 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 al 5%, base Trizma 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de 25 μM de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se determinaron por filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) prehumedecidas en polietilénimina al 0,5% (Sigma-Aldrich). Se realizó la recogida usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Packard) seguido por cinco lavados de filtración con 500 μL de tampón de unión en frío con hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1-2 horas. Se añadieron 50 μL /pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se contaron las placas en Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

35 **Datos de unión al receptor de opioides δ :** En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo sustancialmente no tendrá actividad en un receptor de opioides δ . En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 7.500 o menos, o aproximadamente 6.500 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 3.000 o menos, o aproximadamente 2.500 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 350 o menos, o aproximadamente 250 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos.

5.22 Ejemplo 22: Ensayos funcionales del receptor de opioides delta *in vitro*

45 **Procedimientos de ensayo funcional del receptor de opioides δ :** Los ensayos de unión a [^{35}S]GTP γ S funcionales se realizaron del modo siguiente usando membranas que expresan receptores de opioides δ humanos. La solución de membrana de receptor de opioides delta se preparó por adición en secuencia de concentraciones finales de 0,026 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de proteína de membrana delta (Perkin Elmer), 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de saponina, GDP 3 μM y [^{35}S]GTP γ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl_2 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana separada de 190 μL /pocillo se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos superficiales que contenían 10 μL de soluciones de reserva concentradas 20x de agonista preparadas en DMSO. Se incubaron las placas durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 μL de tampón de unión en frío con hielo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1-2 horas. Se añadieron 50 μL /pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se contaron las placas en Packard Top-count durante 1 min/pocillo.

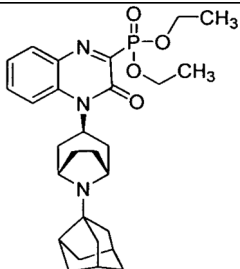
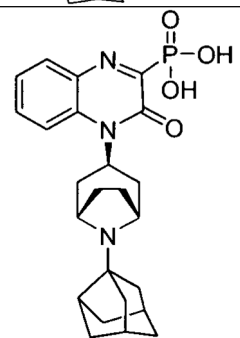
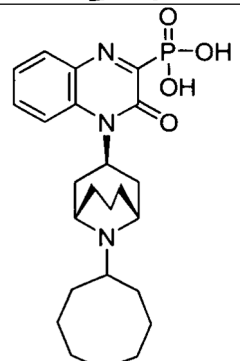
60 **Datos funcionales del receptor de opioides δ :** EC_{50} GTP δ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor δ . En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 90 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 25 o menos, o aproximadamente 10 o menos.

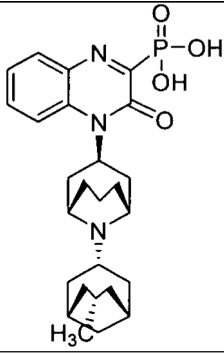
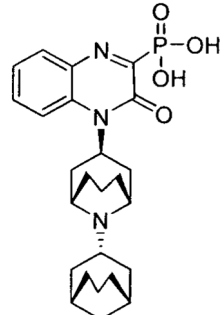
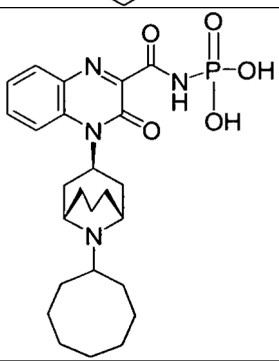
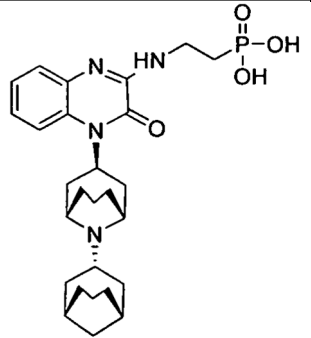
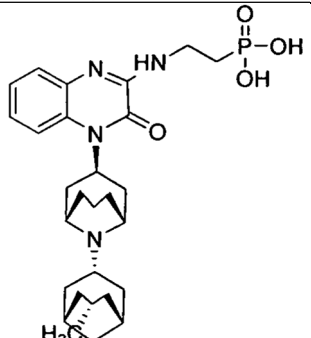
65 $E_{\text{máx}}$ GTP δ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por met-

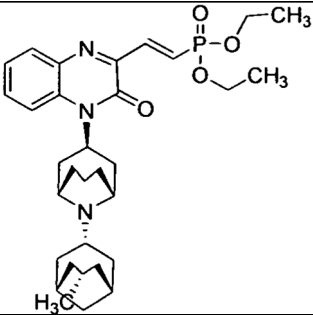
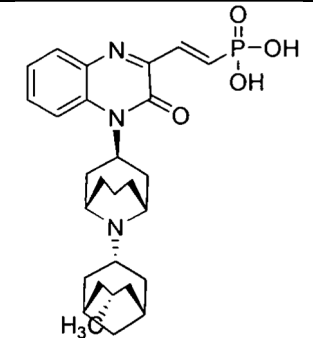
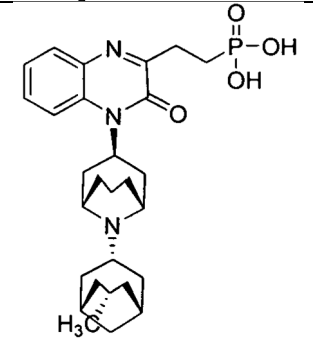
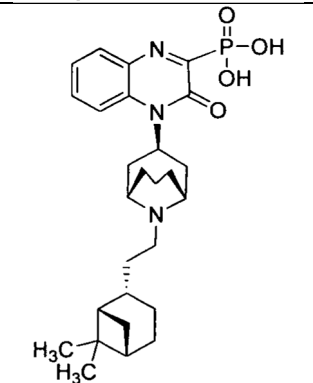
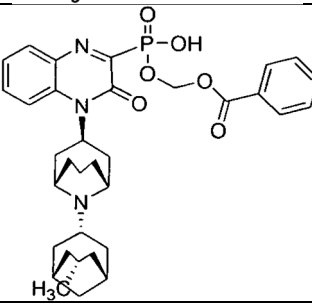
encefalina. En algunas realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos por fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP δ (%) de aproximadamente el 10% o más, o aproximadamente el 30% o más, o aproximadamente el 50% o más, o aproximadamente el 75% o más, o aproximadamente el 90% o más, o aproximadamente el 100% o más, o aproximadamente 110% o más. En otras realizaciones, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo tendrán una $E_{m\acute{a}x}$ GTP δ (%) de aproximadamente el 10% o menos, o aproximadamente el 5% o menos, o aproximadamente el 2% o menos.

5.23 Ejemplo 23: Eficacia de la unión a receptor y respuesta de actividad

- 10 Las Tablas siguientes proporcionan resultados sobre la eficacia de la unión y la respuesta de actividad de varios compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo al receptor ORL-1 y, para algunos compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo, el receptor de opioides mu, el receptor de opioides kappa y/o el receptor de opioides delta.
- 15 En la Tabla 3, eficacia de unión al receptor ORL-1 se determinó por el procedimiento del Ejemplo 15. La eficacia de unión al receptor de opioides mu se determinó por el procedimiento del Ejemplo 17. La eficacia de unión al receptor de opioides kappa se determinó por el procedimiento del Ejemplo 19. La eficacia de unión al receptor de opioides delta se determinó por el procedimiento del Ejemplo 21.
- 20 En la Tabla 4, la respuesta de actividad al receptor ORL-1 se determinó por el procedimiento del Ejemplo 16. La respuesta de actividad al receptor de opioides mu se determinó por el procedimiento del Ejemplo 18. La respuesta de actividad al receptor de opioides kappa se determinó por el procedimiento del Ejemplo 20. La respuesta de actividad al receptor de opioides delta puede determinarse por el procedimiento en el Ejemplo 22.
- 25 Tabla 3: Eficacia de unión al receptor de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo

Nº ref	Compuesto	K_i [Media \pm Desviación típica] (nM)			
		ORL-1	Receptor de opioides		
			Mu	Kappa	Delta
<u>AA</u>		48,1 \pm 4,4	429 \pm 40	31,5 \pm 3,6	> 20.000
<u>BB</u>		58,5 \pm 5,4	660 \pm 115	3.957 \pm 291	> 20.000
<u>DD</u>		29,28 \pm 6,02	2.154 \pm 127	1.420 \pm 105	> 20.000

<u>FE</u>		$1,0 \pm 0,1$	$28,3 \pm 4,1$	$267,4 \pm 4,2$	2.040 ± 313
<u>HH</u>		$7,51 \pm 0,63$	-	-	-
<u>KK</u>		175 ± 17	20.000	7.406 ± 609	> 20.000
<u>MM</u>		$24,1 \pm 1,5$	-	-	-
<u>OO</u>		$2,92 \pm 0,41$	-	-	-

<u>PP</u>		2,62 ± 0,42	29,8 ± 3,4	2,50 ± 0,28	3.982 ± 995
<u>QQ</u>		5,49 ± 1,08	505 ± 140	403 ± 75	5.589 ± 575
<u>II</u>		3,40 ± 0,48	129 ± 13	78 ± 15	5.908 ± 465
<u>WV</u>		11,1 ± 1,3	> 20.000	43,7 ± 15,9	> 20.000
<u>WW</u>		12,2 ± 1,7	396 ± 101	37,9 ± 7,6	5.295 ± 1.506

XX		6,34 ± 0,24	-	-	-
-----------	--	-------------	---	---	---

Tabla 4: Respuesta de actividad de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con fósforo

Nº ref	GTP□S (EC ₅₀ : nM, E _{máx} : % [media ± error estándar de la media])				
	ORL-1		Receptor de opioides		
	EC ₅₀	E _{máx}	Mu		Kappa
			EC ₅₀	E _{máx}	EC ₅₀
AA	184 ± 9	61,7 ± 2,0	> 20.000	-0,33 ± 0,67	> 20.000
BB	197 ± 19	81,7 ± 5,8	> 20.000	6,7 ± 5,7	-
DD	174 ± 18	130 ± 7	-	-	-
FF	2,49 ± 0,32	55,0 ± 1,2	> 20.000	-	> 20.000
HH	19,3 ± 2,4	21 ± 1	-	-	-
KK	658 ± 132	105 ± 12	-	-	-
MM	10,8 ± 2,2	11,6 ± 0,6	-	-	-
OO	2,92 ± 0,41	18,5 ± 1,4	-	-	-
PP	2,32 ± 0,21	62 ± 5	> 20.000	-	> 20.000
QQ	8,9 ± 0,8	33,3 ± 0,8	> 20.000	-	> 20.000
TT	3,94 ± 0,87	34,8 ± 1,8	> 20.000	0,33 ± 0,67	> 20.000
VV	15,0 ± 1,7	40 ± 3	-	-	> 20.000
WW	13,8 ± 1,4	34,3 ± 0,7	> 20.000	-	> 20.000
XX	26,6 ± 3,1	212,7 ± 3,7	-	-	-

5 5.24 Ejemplo 24: Ensayos *in vivo* para prevención o tratamiento del dolor

Animales de ensayo: Cada experimento usa ratas que pesan entre 200-260 g al inicio del experimento. Las ratas son alojadas en grupo y tienen acceso libre a la comida y el agua en todo momento, salvo antes de la administración oral de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo cuando se les retira el alimento durante 16 horas antes de la dosis. Un grupo de control actúa como comparación con ratas tratadas con un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo. Al grupo de control se le administra el vehículo para el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo administrado al grupo de ensayo.

Dolor agudo: Para valorar las acciones de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para el tratamiento o prevención de dolor agudo, puede usarse el ensayo de retirada de la cola en ratas. Se confinan con delicadeza las ratas con la mano y se expone la cola a un haz enfocado 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 de Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre el inicio del estímulo térmico y la retirada de la cola. Los animales que no responden en 20 segundos son eliminados de la unidad 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 (pre-tratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo. Los datos se expresan como latencia o latencias de retirada de la cola y el porcentaje del máximo efecto posible (% MEP), es decir, 20 segundos, se calcula del modo siguiente:

$$\% \text{ MEP} = \frac{[(\text{latencia post-administración}) - (\text{latencia pre-administración})]}{[(20 \text{ s de latencia de pre-administración})]} \times 100$$

El ensayo de retirada de la cola en ratas se describe en D'Amour y col., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", *J Pharmacol. Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).

Dolor inflamatorio: Para valorar las acciones de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para el tratamiento o prevención de dolor inflamatorio, se usó el modelo de adyuvante completo de Freund ("ACF") de dolor inflamatorio. La inflamación inducida por ACF de la pata trasera de la rata se asocia con el desarrollo de hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción antihiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles (Bartho y col., "Involvement of capsaicin-sensitive neurons in hyperalgesia and enhanced opioid antinociception in inflammation", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990)). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administró una inyección intraplantar de 50 μ L de ACF al 50%. 24 horas después de la inyección, se evaluó en el animal la respuesta a estímulos mecánicos perjudiciales determinando la URP, tal como se describe más adelante. A continuación se administró a las ratas una única inyección de 1, 3, 10 o 30 mg/kg de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo; 30 mg/kg de un control seleccionado de entre Celebrex, indometacina y naproxeno; o un vehículo. A continuación se determinaron las respuestas a estímulos mecánicos perjudiciales 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada animal se definió como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{URP post-administración}) - (\text{URT pre-administración})]}{[(\text{URT de referencia}) - (\text{URT pre-administración})]} \times 100$$

Dolor neuropático: Para valorar las acciones de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para el tratamiento o prevención de dolor neuropático, puede usarse el modelo de Seltzer o el modelo de Chung.

En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio ciático parcial para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Seltzer y col., "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", *Pain* 43:205-218 (1990)). La ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducción de anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y se deja expuesto el nervio ciático en un nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se limpia minuciosamente de tejidos conjuntivos circundantes en un lugar cerca del trocánter hasta posición justo distal al punto en el que el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica desde el nervio ciático común. Se introduce una sutura de seda 7-0 en el nervio con una miniaguja de corte invertido curva 3/8 y se liga firmemente de manera que se conserve de 1/3 a 1/2 dorsal del grosor del nervio dentro de la ligadura. Se cierra la herida con una única sutura muscular (nylon 4-0 (Vicryl)) y cola de tejido de veterinaria. Después de cirugía, se espolvorea en la zona de la herida polvo antibiótico. Las ratas tratadas con prueba simulada se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico con la salvedad de que no se manipula el nervio ciático. Después de cirugía, se pesa a los animales y se los coloca en una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación se devuelve a los animales a sus jaulas hasta que se inician las pruebas de conducta. Se evalúa en el animal la respuesta a estímulos mecánicos perjudiciales determinando la URP, tal como se describe más adelante, antes de cirugía (línea de referencia), y a continuación inmediatamente antes de y 1, 3 y 5 horas tras la administración del fármaco para la pata trasera del animal. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{URP post-administración}) - (\text{URT pre-administración})]}{[(\text{URT de referencia}) - (\text{URT pre-administración})]} \times 100$$

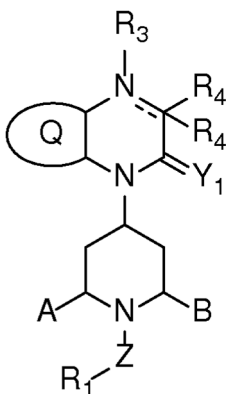
En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza con anestesia de inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y se separan los músculos paraespinales izquierdos de la apófisis espinosa en los niveles L4-S2. Se retira con cuidado la apófisis transversa L6 con un par de pequeñas pinzas para identificar visualmente los nervios espinales L4-L6. Se aísla el o los nervios espinales izquierdos L5 (o L5 y L6) y se liga(n) firmemente con hilo de seda. Se confirma la hemostasia completa y se sutura la herida usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nylon o grapas de acero inoxidable. Las ratas tratadas con prueba simulada se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico con la salvedad de que no se manipula el o los nervios espinales. Después de cirugía se pesa a los animales, se les administra una inyección subcutánea (s.c.) de suero salino o lactato de Ringer, se espolvorea sobre la zona de la herida con polvo antibiótico y se les mantiene en una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación se devuelve a los animales a sus jaulas hasta que comienzan las pruebas de conducta. Se evalúa en los animales la respuesta a estímulos mecánicos perjudiciales determinando la URP, tal como se describe más adelante, antes de cirugía (línea de referencia), y a continuación inmediatamente antes de y 1, 3 y 5 horas tras la administración de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido por fósforo para la pata trasera izquierda del animal. También puede evaluarse en el animal la respuesta a estímulos térmicos perjudiciales o alodinia táctil, tal como se describe más adelante. El modelo de Chung para dolor neuropático se describe en Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat", *Pain* 50(3):355-363 (1992).

Respuesta a estímulos mecánicos como una evaluación de hiperalgesia mecánica: Para evaluar la

- hiperalgesia mecánica puede usarse el ensayo de presión de la pata. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la pata trasera (URP) a un estímulo mecánico perjudicial usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia) tal como se describe en Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", *Pharmacol. Biochem. and Behavior* **31**:451-455 (1988). El peso máximo que puede aplicarse a la pata trasera se fija en 250 g y el punto de valoración se toma como la retirada completa de la pata. El URP se determina una vez para cada rata en cada punto temporal y sólo se somete a ensayo la pata afectada (ipsilateral), o bien se someten a ensayo las patas ipsilateral y contralateral (no lesionada).
- 5
- 10 **Respuesta a estímulos térmicos como una evaluación de hiperalgesia térmica:** Para evaluar la hiperalgesia térmica puede usarse el ensayo plantar. Para este ensayo, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera ante un estímulo térmico perjudicial usando un aparato de ensayo plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia) de acuerdo con la técnica descrita por Hargreaves y col., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia", *Pain* **32**(1):77-88 (1988). El tiempo máximo de exposición se fija en 32 segundos para evitar daño tisular y como punto de valoración se toma cualquier retirada de la pata dirigida desde la fuente de calor. Se determinan tres latencias en cada punto temporal y se calcula la media. Se somete a ensayo sólo la pata afectada (ipsilateral), o bien se someten a ensayo las patas ipsilateral y contralateral (no lesionada).
- 15
- 20 **Evaluación de alodinia táctil:** Para evaluar la alodinia táctil, se coloca a las ratas en compartimentos transparentes de plexiglás con un suelo de malla metálica y se les deja que se habitúen durante un periodo de al menos 15 minutos. Después de la habituación, se presenta una serie de monofilamentos de von Frey 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, donde se presenta primero la fibra de menor diámetro. Se realizan cinco ensayos con cada filamento estando cada ensayo separado por aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura un periodo de 4-8 segundos o hasta que se observa una conducta de retirada nociceptiva. Retroceder, retirar o lamerse la pata se consideran respuestas de conducta nociceptiva.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

Y₁ es O;

Q es benzo;

la línea discontinua en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q denota la presencia de un enlace, y cuando dicha línea discontinua está presente en forma de un enlace para proporcionar un enlace de un doble enlace entonces uno de los dos grupos R₄ está ausente y R₃ está ausente;

R₄ es -U₁-U₂-U₃-U₄-U₅-U₆-U₇-U;

U es -P(=O)(OR₉)([O]_xR₉);

U₁, U₃, U₅ y U₇ se seleccionan independientemente de entre:

(a) un enlace sencillo; y

(b) -(C₁-C₆)alquil-, -(C₂-C₆)alquenil- y -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; y

(c) ausente;

U₂, U₄ y U₆ son independientemente -N(R₉)-, -C(=Y)-, un enlace sencillo, o están ausentes;

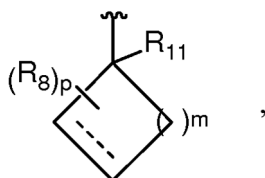
cada Y es independientemente O;

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

Z es -[(C₁-C₁₀)alquilo opcionalmente sustituido por R₁₁]_h-, donde h es 0 o 1; cada R₁ se selecciona independientemente de entre:

(a) -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₂₀)tricicloalquilo, -(C₇-C₁₄)bicicloalquenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(b)



(i)

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

miembros es sustituido opcionalmente por O, S o N(R₁₂);

cada R₇ es independientemente -(C₁-C₄)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -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 es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(C₁-C₆)alquil-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)(C₁-C₆)alquil-C(=O)OR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(R₁₂)(R₁₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

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

si h es 0, entonces R₁₁ puede seleccionarse de entre -H, -CN, -C(=O)OR₉ y -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -(C₁-C₄)alquilo que está sin sustituir;

si h es 1, entonces cada R₁₁ puede seleccionarse independientemente de entre -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉ y -C(=O)N(R₆)₂ y cada R₁₁ puede seleccionarse independientemente de entre -(C₁-C₄)alquilo que está sin sustituir;

cada R₁₂ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;

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

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

cada j y k son cada uno un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4 siempre que 1 ≤ (j + k) ≤ 4;

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

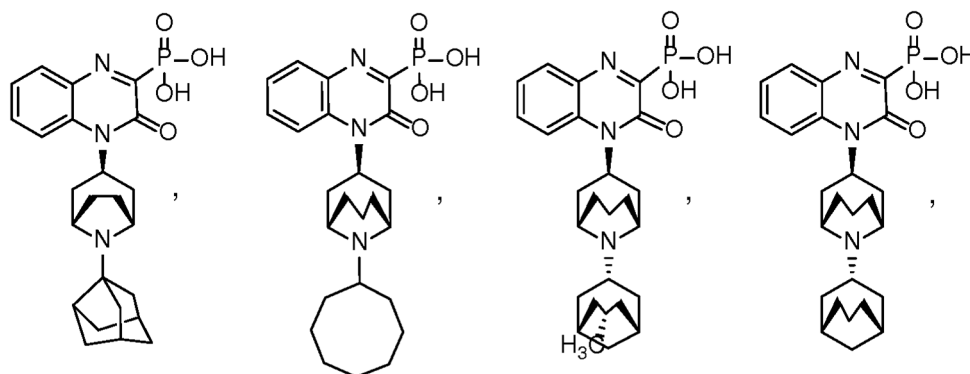
x es el número entero 0 o 1 siempre que cuando la x de [O]_xR₉ es 0, entonces el R₉ de ese [O]_xR₉ no es -H;

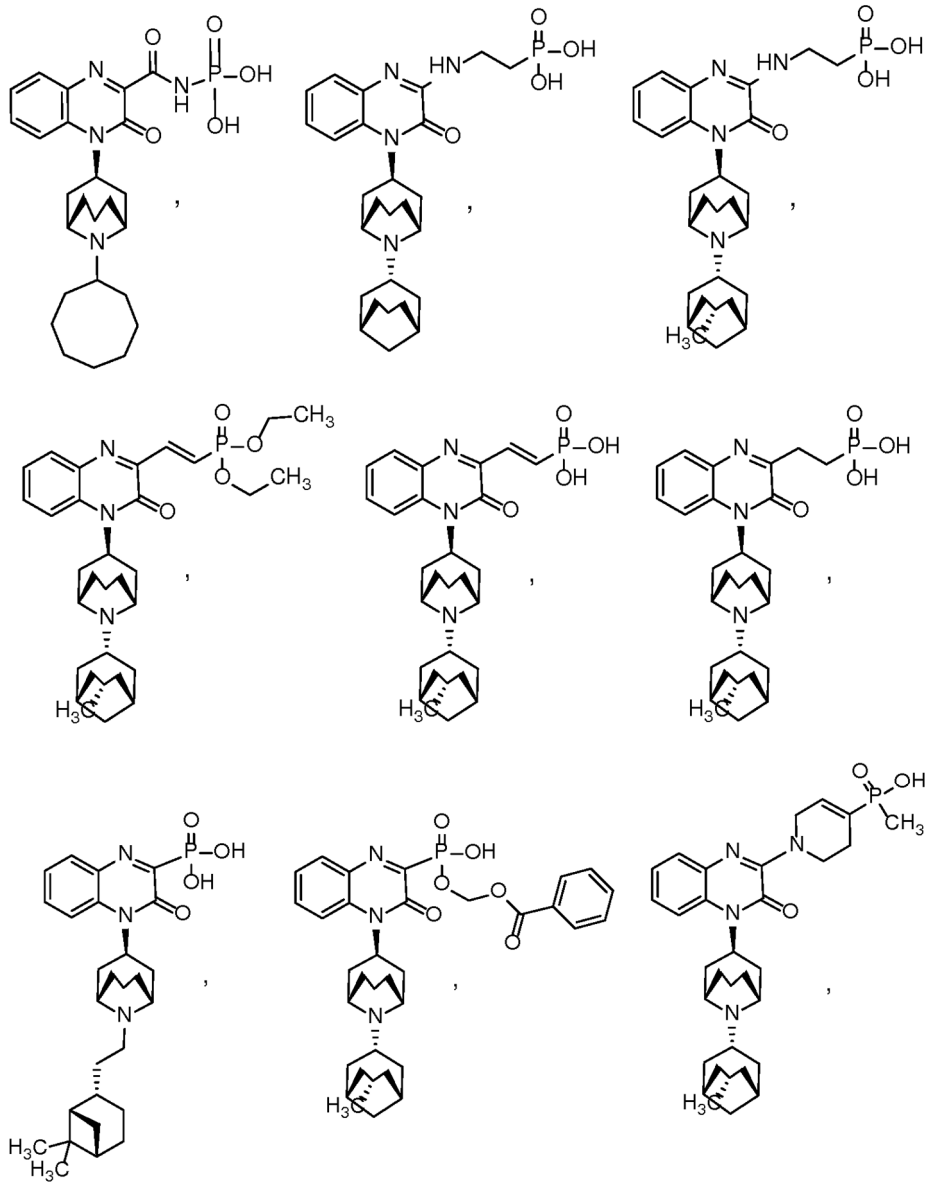
cada T₁, T₂ y T₃ es independientemente -H o -(C₁-C₁₀)alquilo que no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y en que 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono seleccionados independientemente de -(C₁-C₁₀)alquilo excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que T₁, T₂ o T₃ está unido están sustituidos 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 que T₁ y T₂ están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono seleccionados independientemente en dicho anillo de 5 a 8 miembros están sustituidos independientemente por O, S o N(R₆);

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

cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I, y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (i):

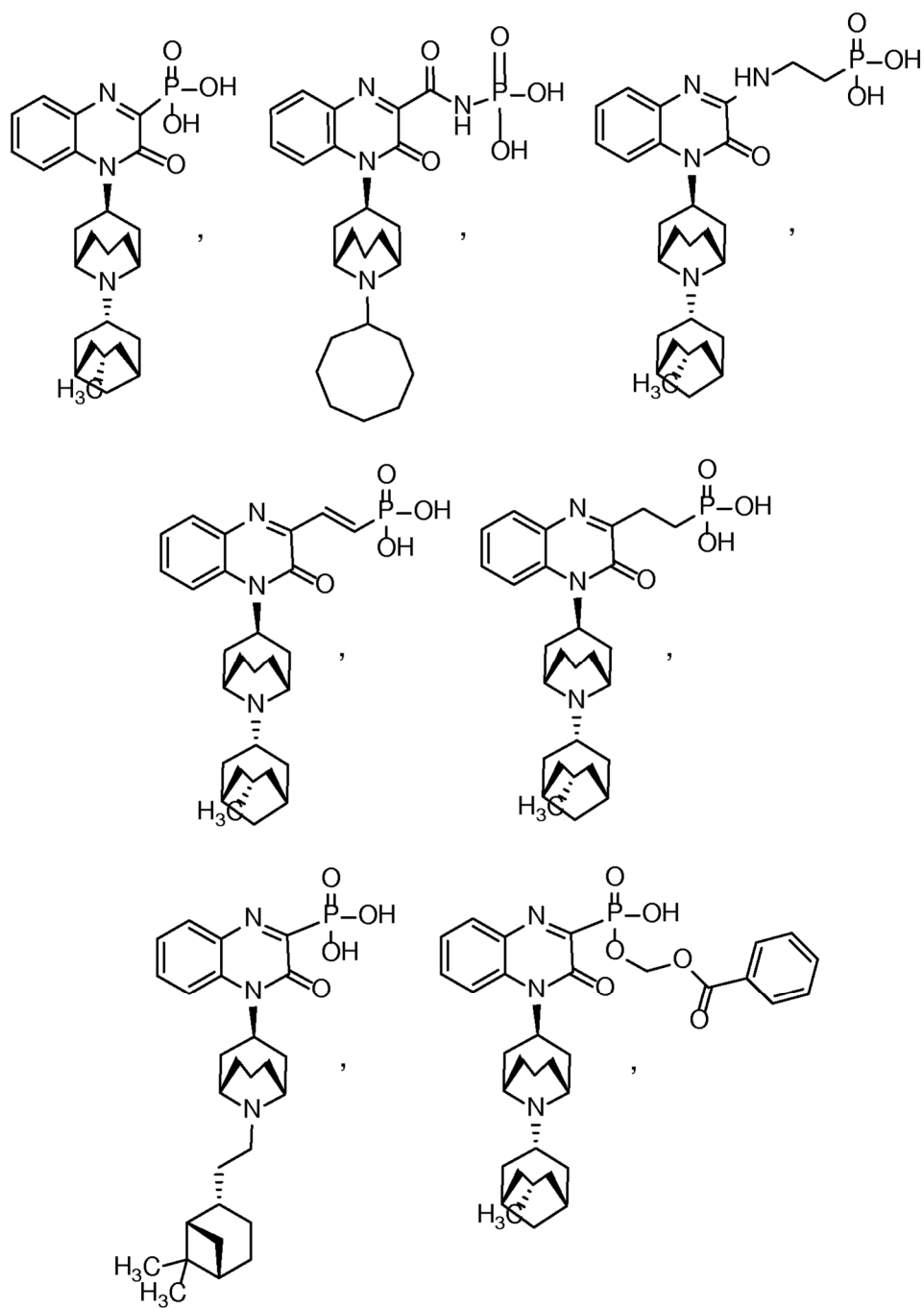




o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;

5

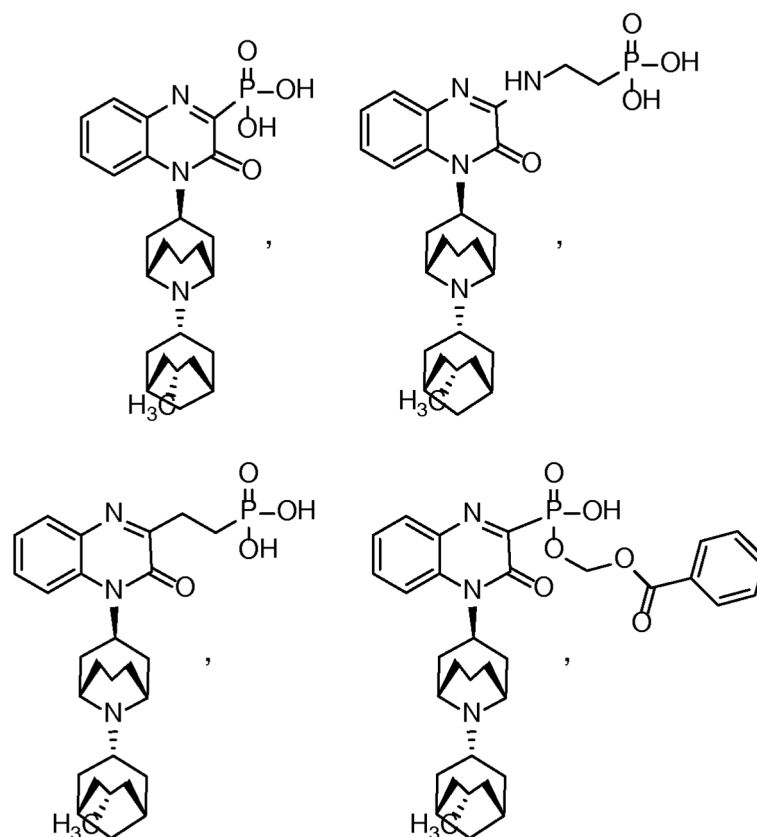
y preferentemente es (ii):



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;

5

y más preferentemente es (iii):



5 a un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

- 10 (i) U_5 , U_6 y U_7 están ausentes;
 cada R_4 se selecciona independientemente de entre $-U_1-U_2-U_3-U_4-U$; y/o
 (ii) U es $-P(=O)(OR)_2$; y/o
 (iii) U_1 y U_3 son independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil- o $-(C_2-C_6)$ alquénil-, que no está sustituido o está sustituido
 15 por 1 o 2 grupos R_7 seleccionados independientemente, un enlace sencillo, o están ausentes; y/o
 (iv) U_2 y U_4 son independientemente $-N(R_9)-$, $-C(=Y)-$, un enlace sencillo, o están ausentes; y/o
 (v) U es $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ o $-P(=O)(OH)(O-CH_2-O-C(O)-fenilo)$; y/o
 (vi) U_1 es un enlace y U_2 , U_3 y U_4 están todos ausentes.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 3 opciones (i), (ii) o (iv), donde:

- (i) U_1 y U_3 son cada un enlace sencillo, U_2 es $-C(O)-$ y U_4 es $-NH-$;
 (ii) U_1 y U_4 son cada un enlace sencillo, U_2 es $-NH-$ y U_3 es $-(C_1-C_6)$ alquil- que está sin sustituir,
 preferentemente $-(C_1-C_2)$ alquil-;
 25 (iii) U_2 es un enlace sencillo, U_3 y U_4 están todos ausentes y U_1 es $-(C_1-C_6)$ alquil- que está sin sustituir,
 preferentemente $-(C_1-C_2)$ alquil-; o
 (iv) U_2 es un enlace sencillo, U_3 y U_4 están todos ausentes y U_1 es $-(C_2-C_6)$ alquénil- que está sin sustituir,
 preferentemente $-(C_2-C_3)$ alquénil-.

30 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-4, donde

- (i) U es $-P(=O)(OH)_2$;
 (ii) U es $-P(=O)(OH)(O-CH_2-O-C(O)-fenilo)$; o
 (iii) U es $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$.

35 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 3 opciones (i), (ii), (iii) o

(v), la reivindicación 4 opciones (iii) o (iv) o la reivindicación 5, donde

- (i) U₁ es un -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, preferentemente
- (ii) U₁ es tetrahidropiridinilo.

5 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 3 opciones (i) o (vii), la reivindicación 5 o la reivindicación 6 opción (i), donde

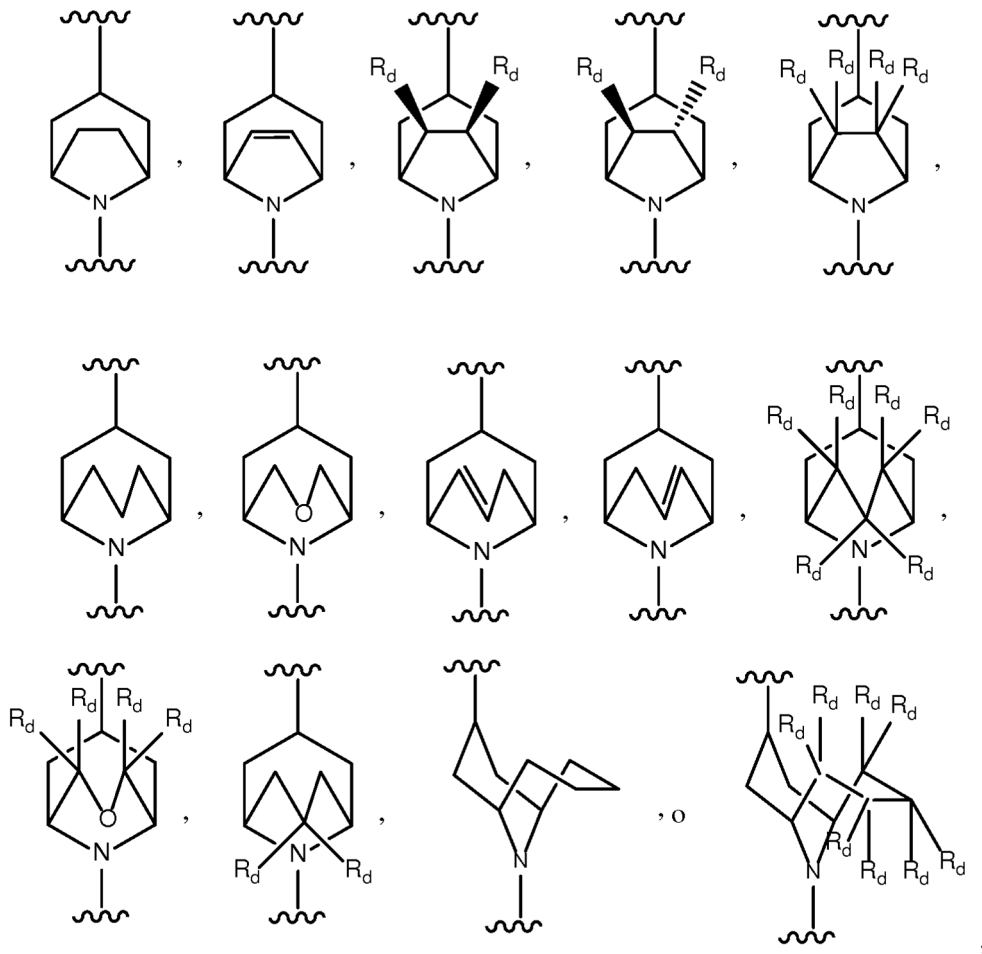
10 U₃, U₄, U₅, U₆ y U₇ están ausentes;
 cada R₄ se selecciona independientemente de entre -U₁-U₂-U;
 U₁ es -fenil- o -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, que no está sustituido o está sustituido por 1 o 2 grupos R₇ seleccionados independientemente;
 U₂ es -N(R₉)-, -C(=Y)-, un enlace sencillo, o está ausente.

15 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 3 opciones (i)-(iv), (vi) o la reivindicación 7, donde U es -P(=O)(OH)(CH₃), -P(=O)(OCH₂CH₃)(CH₃), -P(=O)(O-CH₂-O-C(O)-fenil)(CH₃), -P(=O)(OH)(CH₂CH₃), -P(=O)(OCH₂CH₃)(CH₂CH₃) o -P(=O)(O-CH₂-O-C(O)-fenil)(CH₂CH₃).

20 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7-8, donde

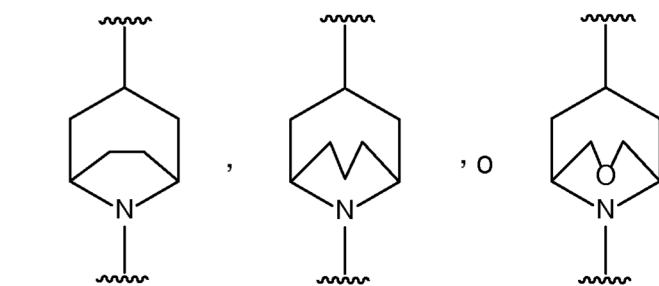
- (i) U₁ es -(heterociclo de 5 o 6 miembros)-, preferentemente -(heterociclo de 6 miembros)-, que no está sustituido o está sustituido por 1 o 2 grupos R₇ seleccionados independientemente y U₂ está ausente; más preferentemente U₁ es 1,4-piperidinilo, 1,4-[1,2,3,6-tetrahidropiridinillo] o 1,4-piperacinilo que no está sustituido o está sustituido por 1 o 2 grupos R₇ seleccionados independientemente y U₂ está ausente; y más preferentemente todavía U₁ es 1,4-piperidinilo, 1,4-[1,2,3,6-tetrahidropiridinilo] o 1,4-piperacinilo que está sin sustituir y U₂ está ausente; o
- (ii) U es -P(=O)(OH)(CH₃); o
- (iii) U es -P(=O)(OCH₂CH₃)(CH₃).

30 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-9, donde A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:

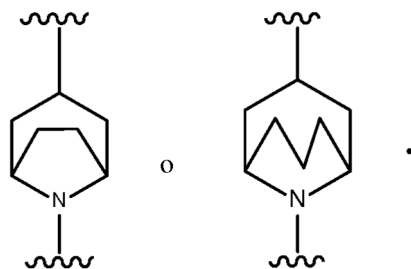


donde cada R_d es independientemente -H, $-(C_1-C_4)$ alquilo, -halo o $-C(\text{halo})_3$; y preferentemente A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:

5



; y más preferentemente A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



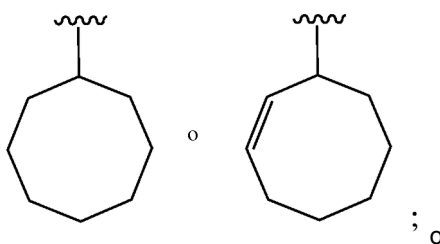
10

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el anillo de 6 miembros

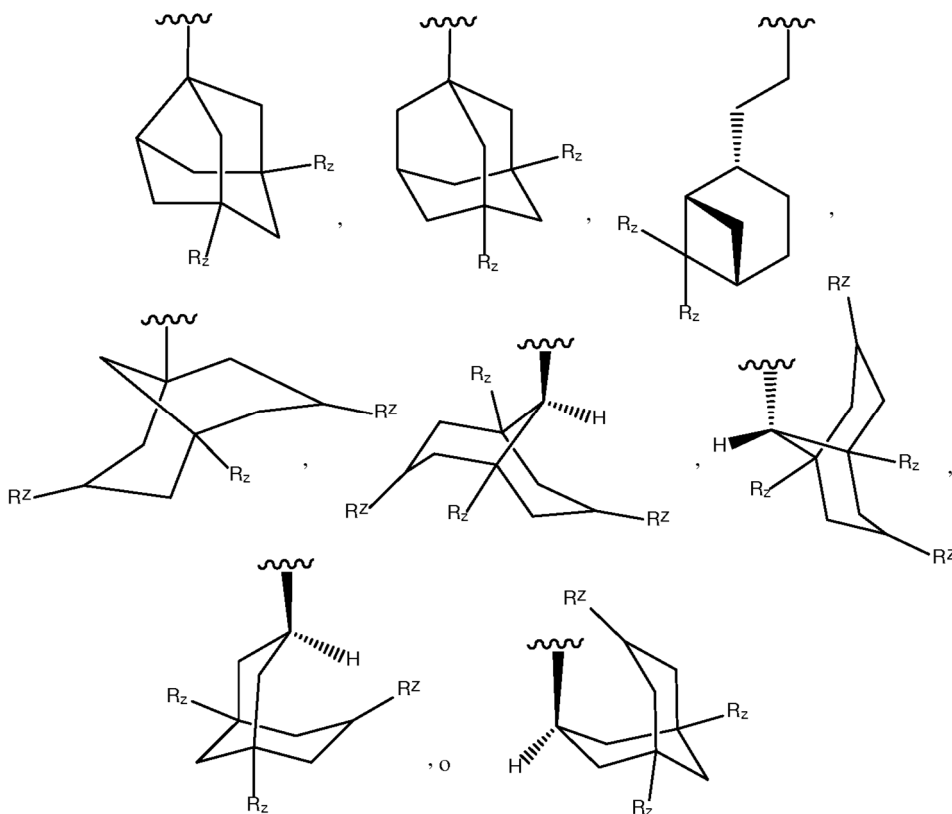
que contiene nitrógeno que se fusiona con el grupo Q está en la configuración *endo* con respecto al puente A-B de la piperidina con puente.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-11, donde

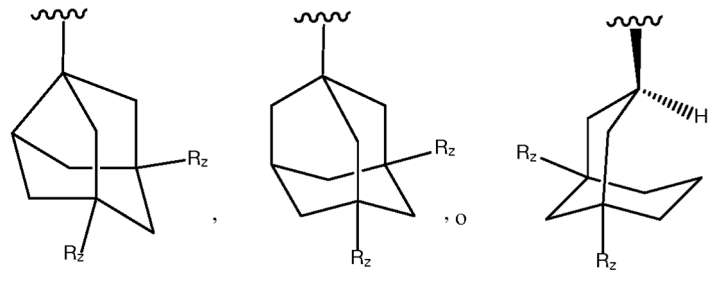
(i) h es 0 y R₁ es -(C₃-C₁₄)cicloalquilo, -(C₃-C₁₄)cicloalquenilo, -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₇-C₁₄)bicicloalquenilo o -(C₈-C₂₀)trícicloalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R₈ seleccionados independientemente y preferentemente R₁ es -(C₃-C₁₄)cicloalquilo, -(C₃-C₁₄)cicloalquenilo, -(C₆-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₇-C₁₄)bicicloalquenilo o -(C₈-C₂₀)trícicloalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y más preferentemente
 (a) h es 0 y R₁ es:



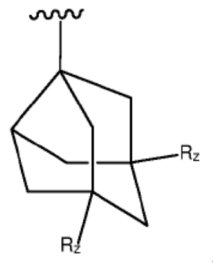
(b) Z-R₁ es:



donde cada R₂ es independientemente -H, -(C₁-C₄)alquilo, -OH o -CN y preferentemente cada R₂ es independientemente -H o -CH₃; y preferentemente
 h es 0 y R₁ es:

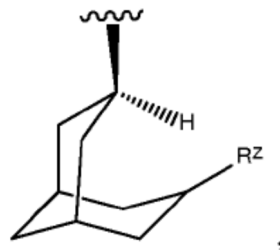


5 donde cada R_z es independientemente -H, $-(C_1-C_4)$ alquilo, -OH o -CN y preferentemente cada R_z es independientemente -H o $-CH_3$; y más preferentemente h es 0 y R_1 es:



10 donde cada R_z es -H. o

h es 0 y R_1 es:



15 donde R_z es -H o $-CH_3$.

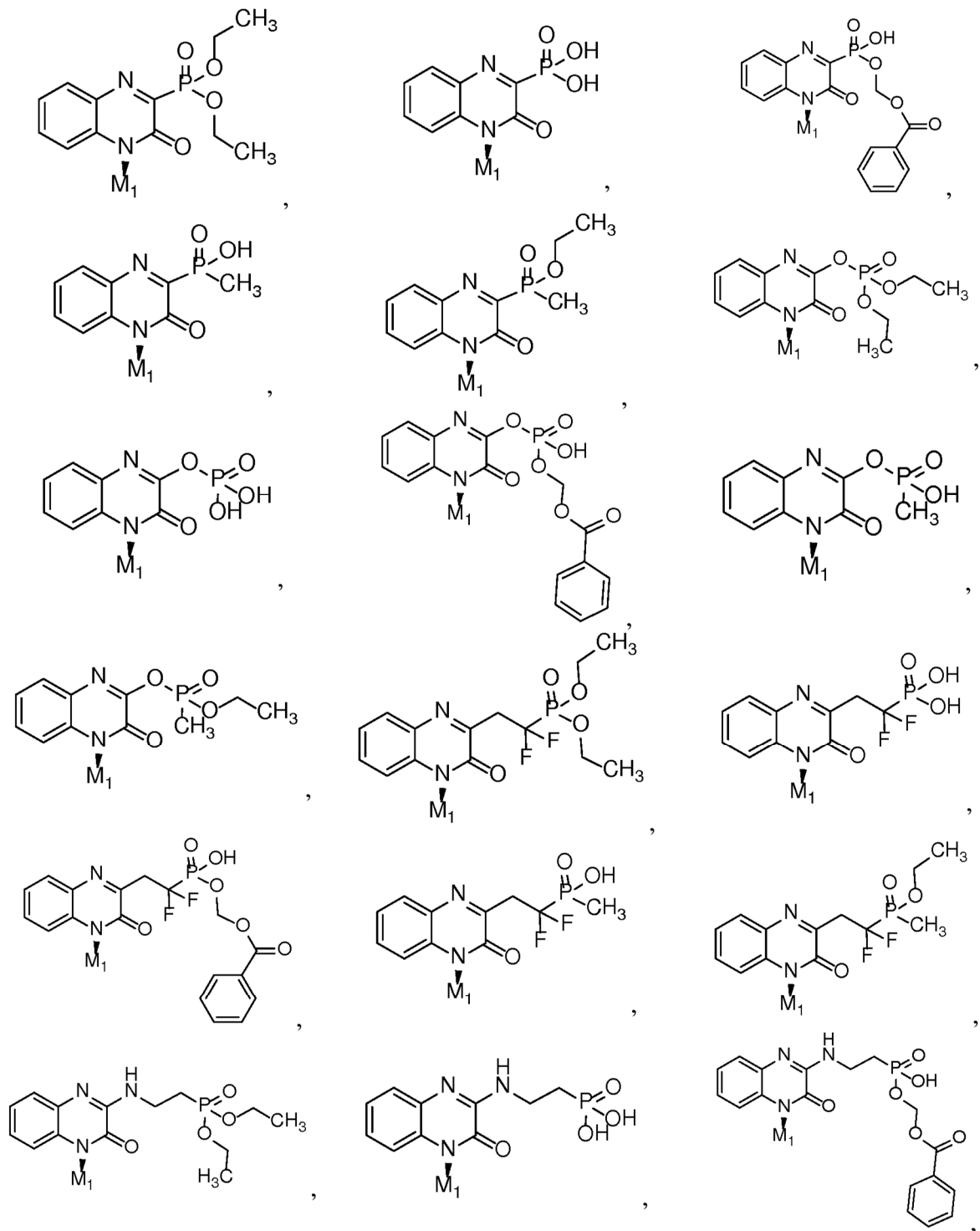
13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 2 opción (iii), la reivindicación 9, la reivindicación 10 a la reivindicación 12 opción (i) o la reivindicación 12 opción (iv), donde el grupo R_1 está en la configuración exo con respecto al puente A-B de la piperidina con puente.

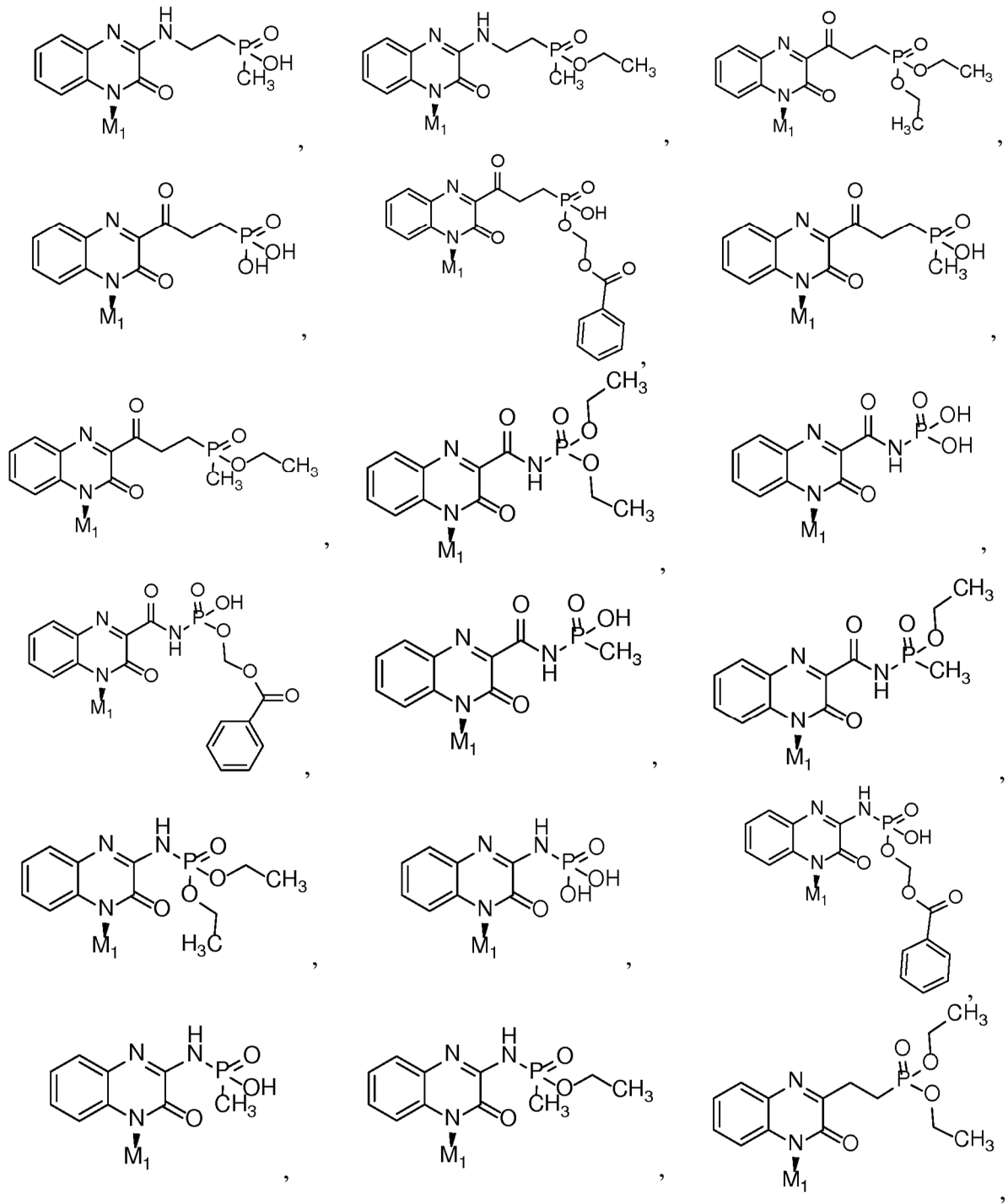
20 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-12 opción (i), donde $-R_1$ se selecciona de entre:

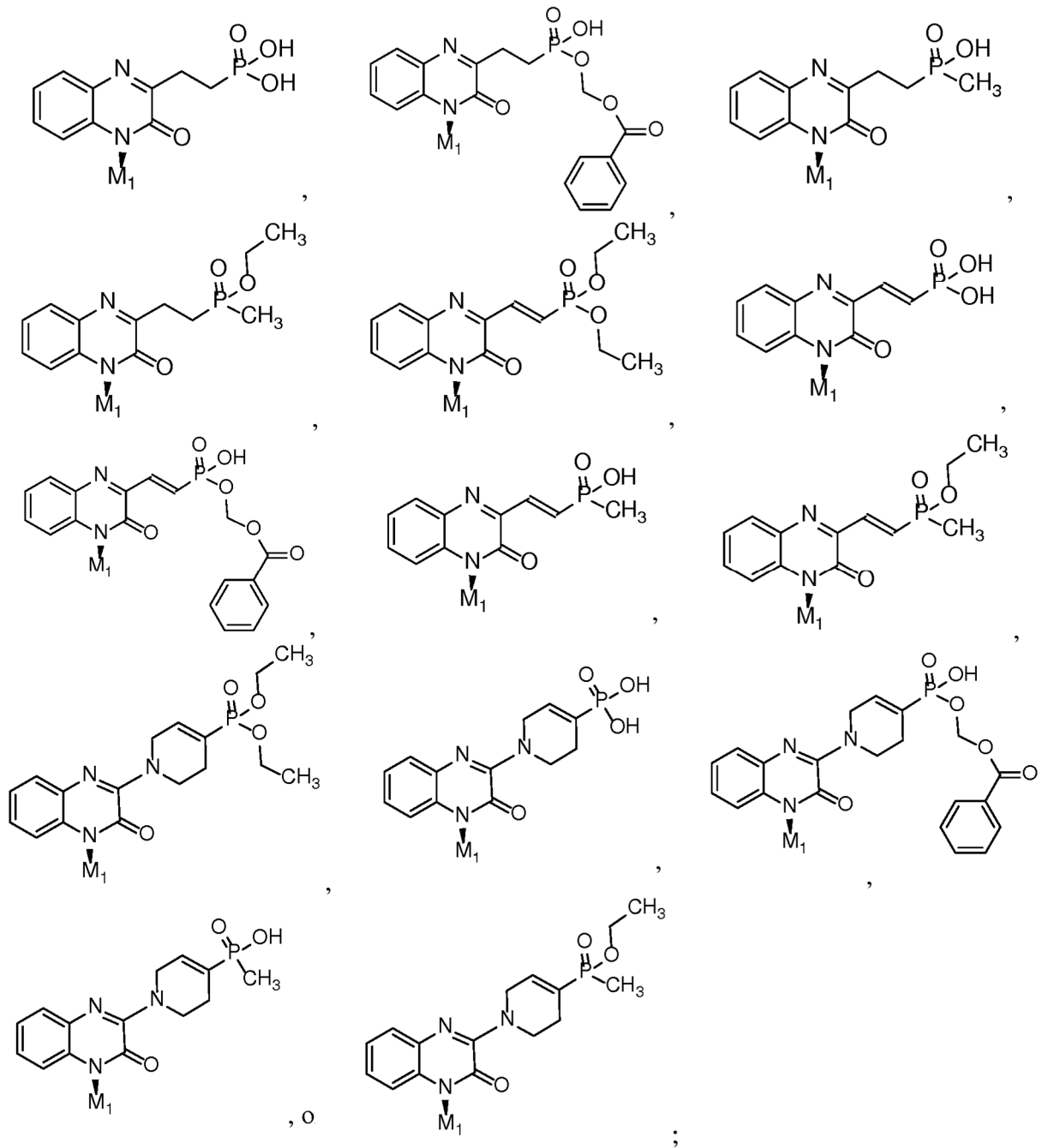
(a) (C_6-C_{12}) cicloalquilo, donde preferentemente $-R_1$ es ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo o ciclododecilo; y

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

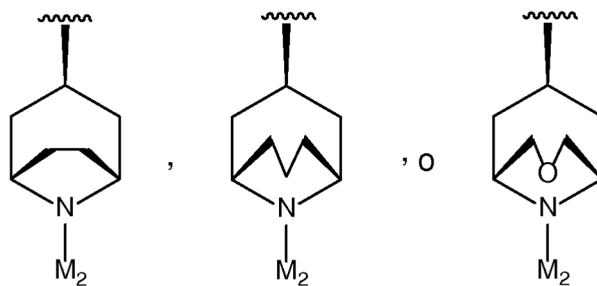
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 10 u 11, donde el compuesto es:



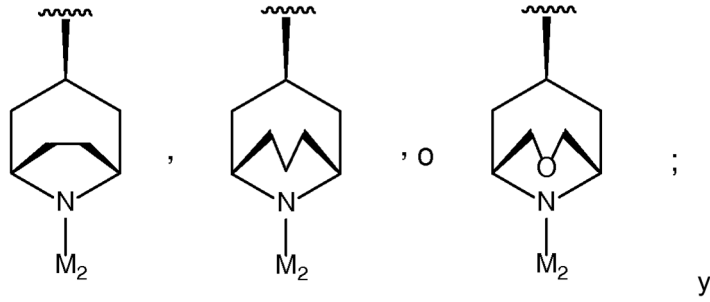




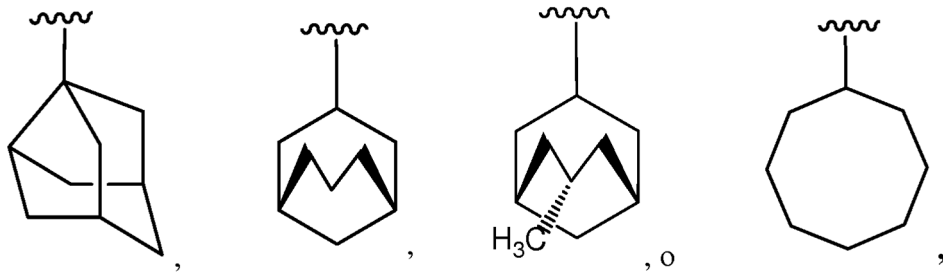
donde M₁ es:



M₂ es:



M₂ es:

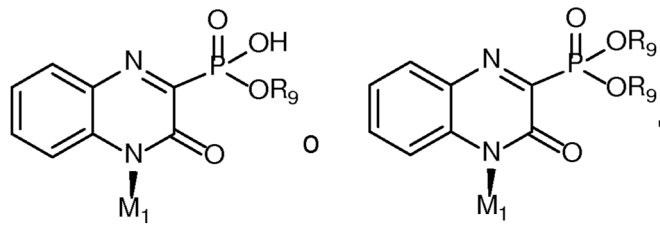


5

10

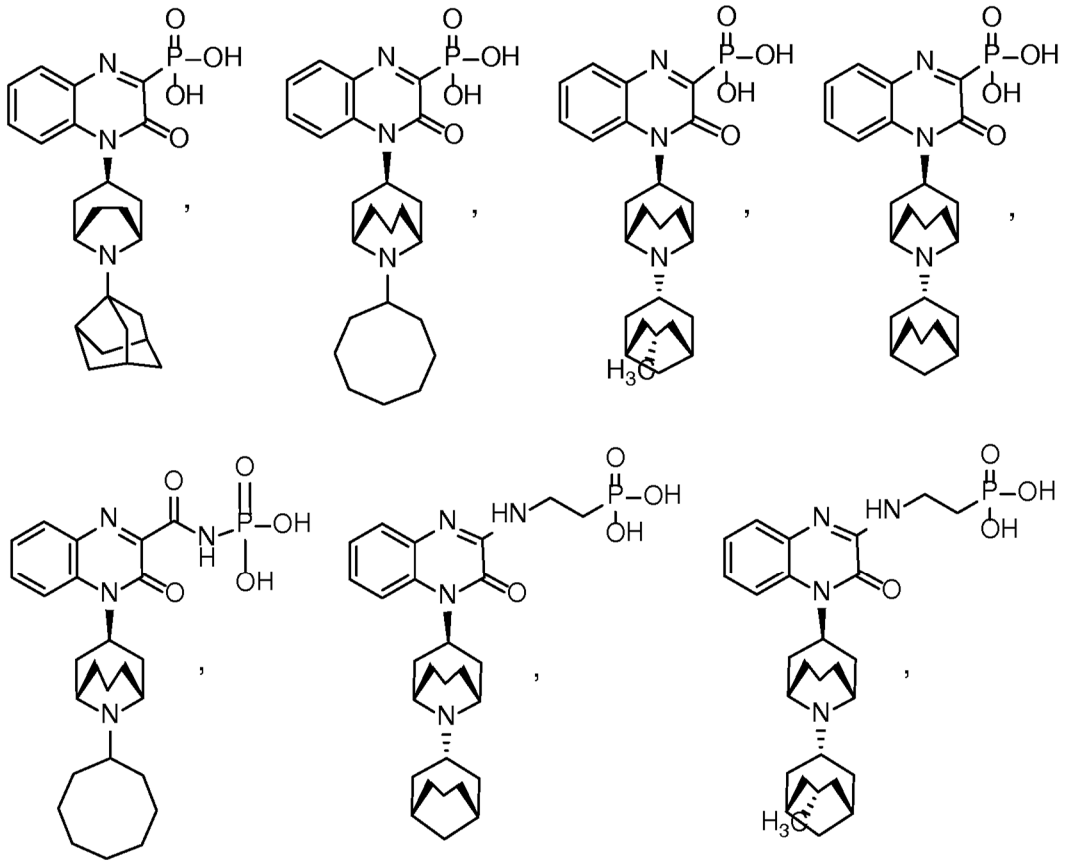
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero; y preferentemente

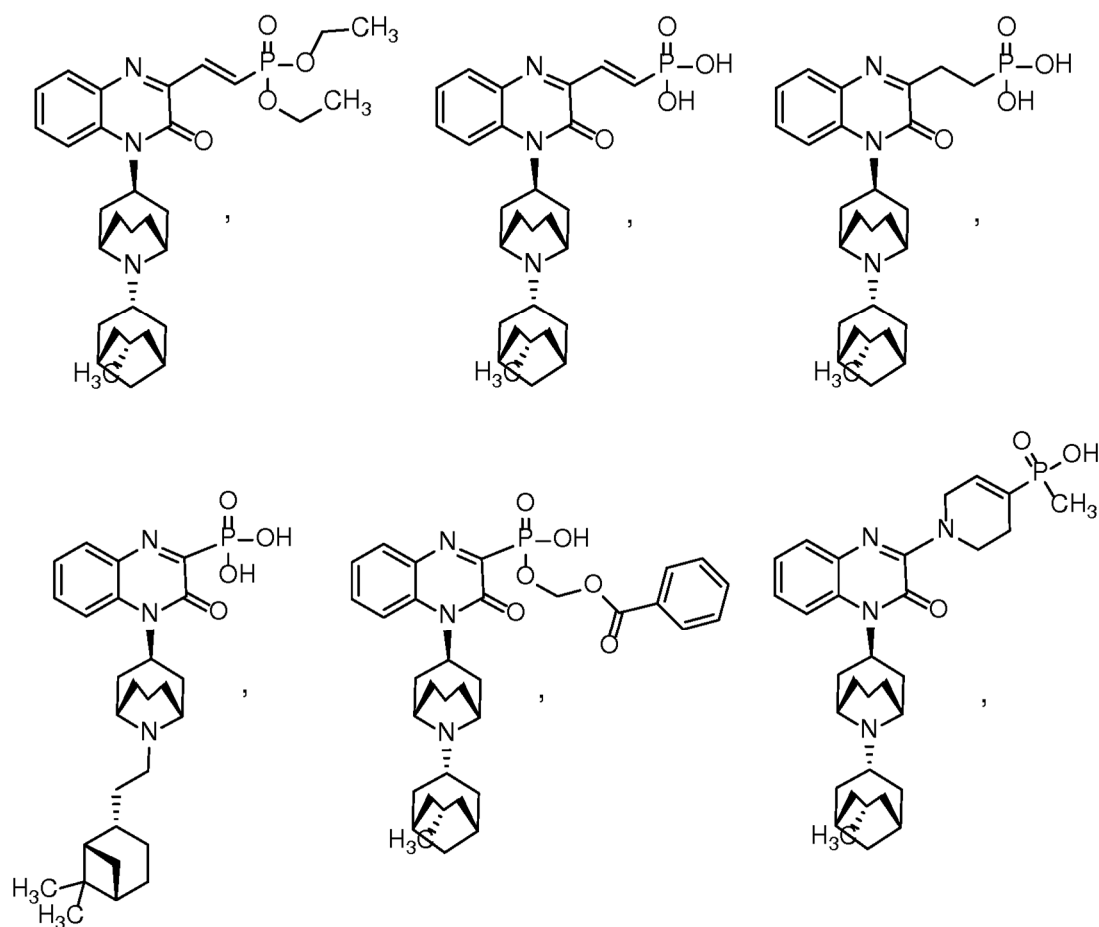
donde el compuesto es:



15

17. Un compuesto que es:





- 5
- o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y tautómero.
18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el derivado farmacéuticamente aceptable es
- 10
- (i) una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está radiomarcada; y/o
- (ii) una sal de clorhidrato, una sal de sodio, una sal de potasio, o una sal de ácido *para*-toluensulfónico.
- 15
19. Una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20
20. Un procedimiento para preparar una composición, que comprende la etapa de mezcla de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25
21. Un procedimiento *in vitro* para modular la función de receptor ORL-1 en una célula, que comprende la puesta en contacto de una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y donde preferentemente:
- 30
- (a) la composición o el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista en el receptor ORL-1; o
- (b) la composición o el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista parcial en el receptor ORL-1; o
- (c) la composición o el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un

antagonista en el receptor ORL-1.

5

22. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en un medicamento.
23. Un kit, que comprende un recipiente que contiene una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.