Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE

00 58846

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC

No de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domic lio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD GROTON CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No 7 25 Piso 4

C udad: SANTAFE DE BOGOTA Teléfono: 285 14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): KISHOR AMRATLAL DESAI ANTON FRANZ JOSEF FLIRI
MARK ALLEN SANNER

Identificac ón:

I irección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: DERIVADOS DE LA OCTAHIDRO 1H PIRIDO[1 2 A]PIRAZINA 2 7 SUSTITUIDA COMO LIGANDOS PARA RECEPTORES DE LA SEROTONINA

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No Solicitud
US	Agosto 5 1999	09/368 984 ~~60/146-095~~

Para Publ ar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/435

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION 2

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto	☒
[redacted]ago de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina.	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
[redacted]jos planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R OLARTE CC. 79 782 747 de Bogotá T P No 74 295

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax. 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C Colombia

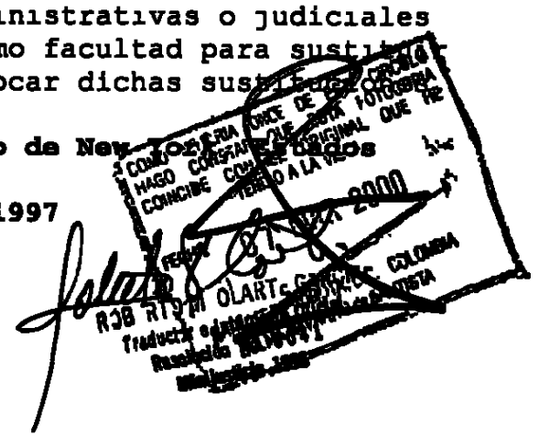
Poder

Raisbeck Lara Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogotá D C
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC** una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut Estados Unidos de América domiciliada en **Eastern Point Road** Groton **Connecticut 06340 Estados Unidos de America** declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDONEZ y/o JAMES W F RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan la obtención de **Registro de marcas renovaciones fusiones cambios de nombre traspasos presentación y tramitación de oposiciones depósitos de nombres comerciales cambios de direccion registro de patentes de invención fusiones cambios de nombre traspasos presentacion y tramitacion de oposiciones cambios de direccion** a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes formular descripciones protestas declaraciones apelaciones y reclamos oblar impuestos solicitar testimonios recibir documentos y valores desistir y percibir Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones

Dado y firmado en **Nueva York Estado de New York Estados Unidos de America**
A los 8 dias del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC
(Firma ilegible)
ALLEN J SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público Estado de Nueva York
No 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Raisbeck Lara Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Teléfono 285-1400
Santa fe de Bogotá D C
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997 el suscrito Notario

DA FE

1 Que **ALLEN J SPIEGEL** mayor y domiciliado en **Nueva York Estado de New York Estados Unidos de América** suscribio de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

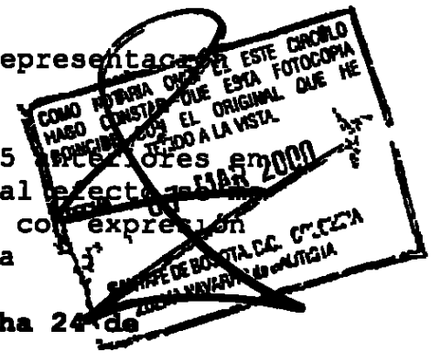
3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC**

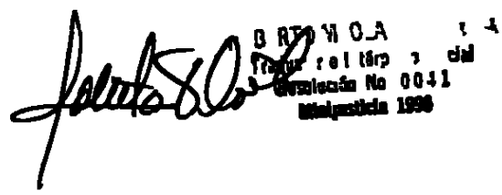
4 Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC** con sede en **Eastern Point Road Groton Connecticut 06340 Estados Unidos de America** está legalmente constituida que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5 Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima

6 Que he basado las certificaciones 3 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolucion de Pfizer Products Inc de fecha 24 de febrero de 1997





Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público Estado de Nueva York
No 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b]
Condado de Nueva York) No **21320**

Yo **NORMAN GOODMAN** Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York en y para el Condado de Nueva York una Corte de Registro poseedor por ley un sello CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba y cuyo nombre está suscrito en el mismo era en el momento de ejecutar dicha prueba un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina

EN TESTIMONIO DE LO CUAL fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Sup
Condado de Nueva York

COMO NOTARIO DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CORresponde CON EL ORIGINAL QUE ME FECHA 07 MAR 2003 SAN JUAN DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA JUDITH NAVARRO de BAUT S.

Minjusticia 1996

Legalización No **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York Julio 31 de 1997
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York Estados Unidos de America
Santa fe de Bogotá agosto 13 de 1998
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial de un texto del idioma inglés
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M OLARTE GARCIA**
Traductor e intérprete oficial juramentado segun Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996 Santa fe de Bogotá agosto 13 1998

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 AM 9 53
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M OLARTE
Resolución 0041
Minjusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
173812
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO ADJUNTO ES
LAS FUNCIONES

7 MAR

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET NUEVA YORK, NY 10017
TEL (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

9

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A

Que el (la) Sr (a) NORMAN GOODMAN Clerk del Condado de New York Estados Unidos de Américca certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Publico del Estado de New York y que ejercia en la fecha las funciones alli expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

Que el notario citado autentico el documento adjunto firmado por ALLEN J SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC compania legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su pais y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Publico y el County Clerk de New york los cuales forman parte integral del presente documento

Se expide esta certificación en concordancia con el articulo 259 del Codigo de Procedimiento Civil y 480 del Codigo de Comercio a solicitud del interesado a los 31 dias del mes de Julio de 1998

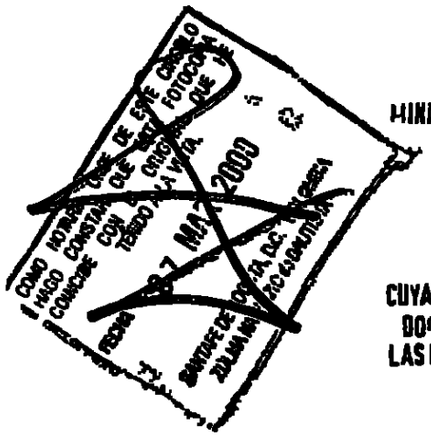
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

PAGADO EN PUESTO DE TABRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56 00 RECIBO No 14981

Federico Mejia Arango
Cónsul de Colombia

CONSULADO DE COLOMBIA
COMO PUEDA CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
FECHA 07 MAY 2003
SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BARRETO



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

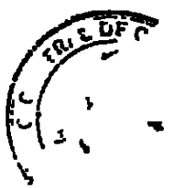
065918

CUYA FIRMA APARECE EN DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9 15

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.



State of New York,
County of New York, } ss

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, and for the County of New York, Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, depos t , certific te of acknowledgment proof was at the time of taking the me NOTARY PUBLIC in and f h State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as uch; that p rsuan to law commission or ce tificate of his official character with his autograph signature has been filed in my fice; th t the time f taking such proof acknowledgment or oath, h was duly uthorised to take the me; that I m well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC and believe compared the signature on the nexed in trumen with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF I have here to set my hand affixed my official seal this

OCT 1 2 199

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK L R RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
AR DO E EO
TELEFO O 8
8A FE DE OGOT D
O 8

11 ≠

POWER OF ATTORNEY

The undersigned **PFIZER PRODUCTS INC** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W F RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of

Trademark registrations renewals mergers, changes of name, assignments filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address
Letters Patent, mergers changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated to file petitions prepare descriptions make protests declarations appeals and objections pay imposts, apply for certifications receive documents and securities abandon applications and collect refunds To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary

Done and subscribed in New York New York USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC

domiciliada en
Eastern Point Road Groton
Connecticut 06340
Estados Unidos de America

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W F RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan la obtención de. Registro de marcas renovaciones fusiones cambios de nombre traspasos presentacion y tramitacion de oposiciones depositos de nombres comercia-
les cambios de dirección continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes formular descripciones protestas declaraciones apelaciones y reclamos oblar impuestos solicitar testimonios recibir documentos y valores, desistir y percibir Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

COUNTY RK

Dado y firmado en New York Estado de New York Estados Unidos de América

a los 8 dias del mes de Octubre de 1997

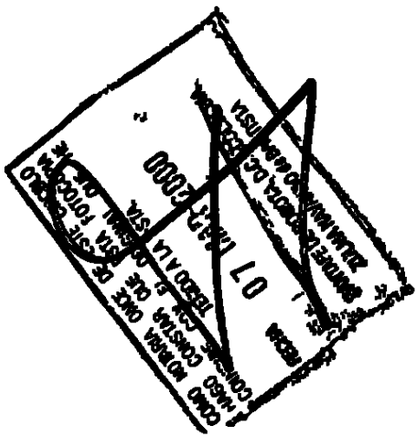
State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997

JOHN ALPHONSO
Notary Public State of New York
No 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998

✱ Continuación

Registro de Patentes de Invención
fusiones cambios de nombre
traspasos presentación y
tramitación de oposiciones
cambios de dirección



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & McKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

O E

O O 286 1

SA E BOGOT

OLOMBI

12

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

19 97 the undersigned Notary

CERTIFIES

1 That ALLEN J SPIEGEL

of legal age nd domiciled in New York New York United States of America

set his hand on the foregoing document

Th t the grantor is to me personally know and that he/she has eg l capacity to execute the instrument

3 That the granto has executed the foregoing docuem t s

VICE PRESIDENT

of the j ridical person

PFIZER PRODUCTS. INC

4 That the j ridical perso PFIZER PRODUCTS. INC.

ha ng its home office I E. tern Point Road Groton Connecticut 06340 ited States of America

s d ly org ized has present xistence nd th t th p rposes fo which the powe of ttorney is g within the scope of its corporate rpo es

That the grantor ha in fact the referred to uthority nd that his/h epresentatio is leg l

5 That I have based certifications 3 4 a d 5 bove on the following uthentic documents for such purpose exhibited to me nd which I mention specifically givi g their dates d th l origi or so rce

Resolution of Pfizer Products Inc dated 4 February 1997

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate Filed in New York County
Commission Expires Ma 19 199

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre

de 19 97 el suscrito Notario

DA FE

1 Que ALLEN J SPIEGFL

mayor y domiciliado e New York Estado de New York Fstados Unidos de América suscribio de su p fio y letra el documento que ntaced

2 Que conozco l otorg nte y q éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorg nte h suscrito el referido documento en su carácte d

Vice-presidente

de la perso jurídica

PFIZER PRODUCTS INC

4. Que la perso a jurídica

PFIZER PRODUCTS INC

co sede e Eastern Point Road Groton Connecticut 06340 Estados Unidos de America está leg lme te co tit id [illegible] acto para el cual se h otorg [illegible] q constituye s objeto oci [illegible]

DICE DE ESTE CIRCULO ESTA FOTOCOPIA QUE ME 07 MAR 2000 SANTAFE DE BOGOTA D.C. ESTA

5 Que l otorg nte efectivamen tiene la representación que ostenta y que esta es legítim

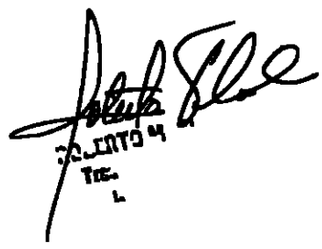
6 Que he basado las certificaciones 3 4 y 5 anteriores en los sig lentes documentos uté ticos q al efecto se me exhibieron y q me dono specificame te con expre lón d fechas y d ng procedencia

Resolucion de Pfizer Products Inc de fecha 24 de febrero de 1997

El Nota l Públi

Roberto Olarte traductor e intérprete oficial en inglés certifico que la adjunta es traduccion fiel y completa al español del documento adjunto redactado en ingles

Dado en Bogotá, a los 27 días del mes de junio de 2000



27 0800

17

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN SE LES PRESENTE ESTE DOCUMENTO

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

6 de abril de 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO AQUI ES UNA COPIA VERDADERA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS PAPELES DE ESTA SOLICITUD IDENTIFICADA ENSEGUIDA QUE CUMPLIÓ CON LOS REQUISITOS PARA SER OTORGADA UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111

NUMERO DE SOLICITUD *09/368 984*

FECHA DE RADICACION *5 de agosto de 1999*

Por autoridad de
El COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

Sello de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América

(Firmado T Wallace)
T WALLACE
Oficial de Certificación

DERIVADOS DE LA OCTAHIDRO-1*H*-PIRIDO[1,2-A]PIRAZINA 2,7-SUSTITUIDA COMO LIGANDOS PARA RECEPTORES DE LA SEROTONINA

Esto es una continuación en parte de la Solicitud de Patente U S Serial No 09/135 946 radicada el 18 de agosto de 1998 la cual es una continuación en parte de 08/809 145 radicada el 26 de marzo de 1997 la fase nacional de la Solicitud Internacional PCT/IB95/00689 radicada el 24 de agosto de 1995 ahora Patente U S No 5 852 031 otorgada el 22 de diciembre de 1998 La PCT/IB95/00689 es una continuación de la Solicitud de Patente U S No 08/315 470 radicada el 30 de septiembre de 1994 la cual ahora se encuentra abandonada

Los compuestos de este invento tienen afinidad para los receptores de la serotonina (5HT) especialmente el receptor de la serotonina 1a ($5HT_{1A}$) y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones las cuales están causadas debido a trastornos en el sistema de serotonina

Antecedentes del Invento

El presente invento se relaciona con el uso de derivados de la 2 7-sustituido octahidro-1*H*-pirido[1 2-

16

a]pirazina farmacológicamente activos y sus sales de adición ácida Los compuestos de este invento son ligandos para los subtipos de receptores de serotonina especialmente el receptor $5HT_{1A}$ y por consiguiente son útiles en el tratamiento de trastornos que pueden ser tratados al alterar (es decir incrementar o disminuir) la neurotransmisión mediada por serotonina

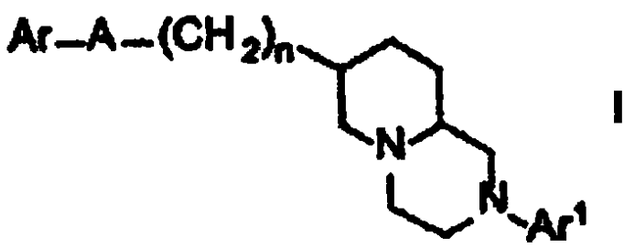
Los derivados de la 2 7-sustituido octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina farmacológicamente activos de la fórmula 1 como se define a continuación también son ligandos de los subtipos de receptores de dopamina especialmente el receptor D4 de la dopamina También son útiles para el tratamiento de condiciones o trastornos como por ejemplo la esquizofrenia que pueden ser tratados al alterar (es decir incrementar o disminuir) la neurotransmisión mediada por dopamina La actividad de unión del receptor de dopamina de estos compuestos está descrita en más detalle en la U S Serial No 08/809 145 *supra* ahora Patente U S No 5 852 031 Esta solicitud (08/809 145) está incorporada en la presente como referencia

La serotonina juega un papel en varios trastornos siquiátricos incluyendo la ansiedad la enfermedad de Alzheimer la depresión náusea y vómito trastornos de

alimentación y la migraña (Ver Rasmussen et al Capítulo 1 Recent Progress in Serotonin $(5HT)_{1A}$ Receptor Modulators" en Annual Reports in Medicinal Chemistry Section 1 30 pp 1-9 1995 Academic Press Inc Antigas et al Trends Neurosci 19 (9) 1996 pp 378-383 y Wolf et al Drug Development Research, 40 1997 pp 17-34) La serotonina también juega un papel en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (Ver Sharma et al Psychiatric Annals , 26 (2) febrero 1996 pp 88-92)

Resumen del Invento

Este invento se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones causadas por trastornos en el sistema de serotonina el cual comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR - SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph - COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

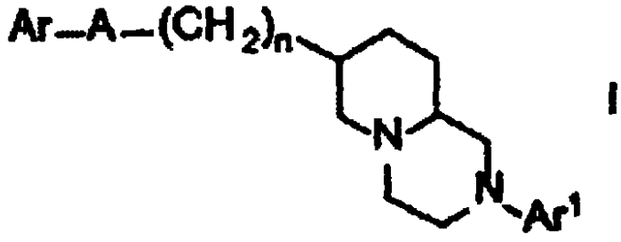
cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo $(C_{2\ 6})$alquenilo $(C_{3\ 6})$cicloalquilo y $(C_{1\ 6})$alcoxilo

99

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Este invento también suministra un método para el tratamiento de una enfermedad o condición causada por un trastorno del sistema de la serotonina o un trastorno del sistema de la dopamina el cual comprende administrar a un mamifero en necesidad de tal tratamiento un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR - SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph - COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo $(C_{2\ 6})$alquenilo $(C_{3\ 6})$cicloalquilo y $(C_{1\ 6})$alcoxilo

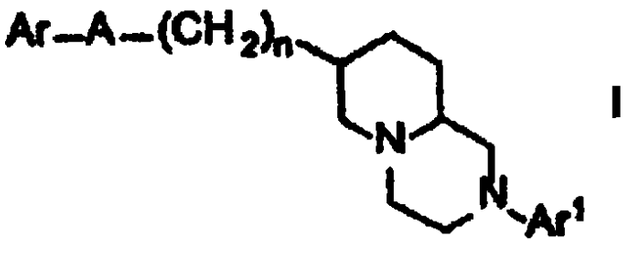
cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad o condición

Este invento también suministra un método para tratar un trastorno o condición seleccionado entre el grupo que consiste en migraña cefalea cefalea acuminada ansiedad

depresión distimia trastorno depresivo mayor trastorno de pánico trastorno obsesivo-compulsivo trastorno de estrés pos traumático trastorno de personalidad evitativa trastorno de personalidad fronteriza fobia un trastorno de la cognición un trastorno de la memoria un trastorno del aprendizaje (incluyendo el trastorno de la memoria relacionado con la edad) una enfermedad neurodegenerativa (incluyendo la enfermedad de Alzheimer) ansiedad y/o depresión asociada con al demencia senil o la enfermedad de Alzheimer cáncer (incluyendo el cáncer prostático) infarto cerebral (incluyendo el causado por embolia isquemia o trauma cerebral) un trastorno sexual mareo un trastorno de la alimentación dolor dependencia o adicción química úlcera péptica un trastorno de hiperactividad por falta de atención en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula



I

22

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR - SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph - COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo $(C_{2\ 6})$alquenilo $(C_{3\ 6})$cicloalquilo y $(C_{1\ 6})$alcoxilo

23-2

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo efectiva para tratar dicha enfermedad o condición

En una realización de este método el trastorno o condición tratada es la migraña cefalea o cefalea acuminada

En otra realización el trastorno o condición tratada es la ansiedad depresión distimia trastorno depresivo mayor trastorno de pánico trastorno obsesivo-compulsivo trastorno de estrés pos traumático trastorno de personalidad evitativa trastorno de personalidad fronteriza o fobia

En otra realización el trastorno o condición tratada es un trastorno de la cognición un trastorno de la memoria un trastorno del aprendizaje (incluyendo el trastorno de la memoria relacionado con la edad) o una enfermedad neurodegenerativa (incluyendo la enfermedad de Alzheimer) En otra realización el trastorno es un trastorno del aprendizaje que no sea el trastorno de la memoria relacionado con la edad En una realización adicional el trastorno o condición es una enfermedad

24

neurodegenerativa diferente a la enfermedad de Alzheimer En aún otra realización el trastorno o condición tratada es la ansiedad y/o depresión asociada con la demencia senil o la enfermedad de Alzheimer

En otra realización de este método el trastorno o condición tratada es el cáncer En una realización el cáncer es el cáncer prostático en otra realización el cáncer es un cáncer diferente al cáncer prostático

En otra realización el trastorno o condición tratada es el infarto cerebral El infarto cerebral puede ser uno causado por embolia isquemia o lesión cerebral por trauma o el infarto cerebral puede tener otra etiología

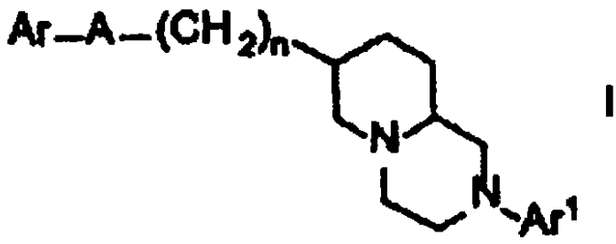
En otras realizaciones de este método el trastorno o condición tratada es un trastorno sexual mareo un trastorno de la alimentación dolor dependencia o adicción química trastorno de hiperactividad por falta de atención o una úlcera péptica

En otra realización de este método la condición es un infarto cerebral y el compuesto de la fórmula I es administrada en combinación con un antagonista de $5HT_2$

Este invento también suministra los métodos arriba recitados en donde el compuesto de la fórmula I es administrado en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina

25

Este invento también suministra un método para sacar imágenes de órganos en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero una forma radioactiva de un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR - SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -

COR COOR (C_{1-6})alquilo trifluormetoxilo y (C_{1-6})alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos (C_{3-6})cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

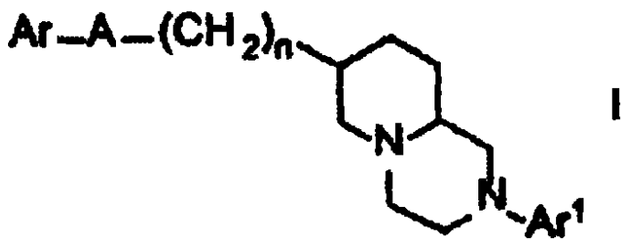
isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo

y detectar las emisiones del compuesto radioactivo

Este invento también suministra un método para sacar imágenes de órganos en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de la fórmula

27



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR -SO_2R -$NHSO_2$R -$(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo

(C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en combinación con un agente radioactivo y detectar las emisiones del agente radioactivo

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo o quinolilo Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo o pirazinilo A es O S SO_2 CHOH ó CH_2 preferiblemente O S ó CH_2 n es 0 1 ó 2 y en donde Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro nitro ciano NR^1R^2 -(C_{1-6})alcoxilo -COOR $CONR^1R^2$ y (C_{1-6})alquilo En una realización más específica Ar Ar^1 A y n son tal como se definen en este párrafo excepto que Ar y Ar^1 no son sustituidos por nitro

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde Ar es opcionalmente sustituido por fenilo Ar^1 es opcionalmente sustituido y es seleccionado a partir de fenilo piridinilo y pirimidinilo A es O y n es 1

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde cuando A es O n es 1 y Ar^1 es 5-fluoropirimidin-2-ilo entonces Ar no puede ser *p*-fluorofenilo

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde A es O ó S n es 1 y Ar es fenilo o fenilo sustituido

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde A es CH_2 n es cero y Ar es benzoxazolonilo o benzoxazolonilo sustituido

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde A es O Ar es cianofenilo y Ar^1 es cloropiridinilo o fluoropirimidinilo

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde Ar^1 es 5-fluoro-pirimidin-2-ilo

En otra realización de los métodos Ar^1 es 5-fluoro-pirimidin-2-ilo ó pirimidin-2-ilo

70

En otra realización el compuesto de la fórmula I en los métodos del invento es seleccionado entre

(7S 9aS)-7-((3-metil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-carbometoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-nitro-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-ciano-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-metoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3(1 1-dimetil)etil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

Descripción Detallada del Invento

El termino tratar" como se utiliza aquí se refiere a retardar o invertir el progreso de una enfermedad trastorno o condición ó aliviar ó prevenir los mismos o uno o más síntomas de tal trastorno o condición a los cuales el término tratar" se aplica El término tratamiento" como se utiliza aquí se refiere al acto de tratar un trastorno o condición el termino tratar" como se definió anteriormente

Los términos enfermedad" y condición" a menos que se indique lo contrario incluyen enfermedades y condiciones crónicas así como también enfermedades y condiciones de naturaleza temporal Una enfermedad o condición tratable según éste invento puede ser una de inicio repentino Una enfermedad o condición cubierta por el presente invento puede ser de origen genético y/o ambiental Sin embargo el origen de la enfermedad o condición no necesita ser conocido siempre y cuando el sujeto afligido con la enfermedad o condición pueda beneficiarse del tratamiento con uno o más de los compuestos descritos aquí

El término trastornos del sistema de la serotonina" como se utiliza aquí se refiere a trastornos el tratamiento de los mismos el cual puede ser realizado o facilitado

32 34

mediante la alteración (es decir aumentar o disminuir) de la neurotransmisión mediada por la dopamina

Una enfermedad o condición causada por un trastorno del sistema de la serotonina o un trastorno del sistema de la dopamina" es para propósitos de esta solicitud cualquier enfermedad o condición que tenga al menos neurotransmisión mediada por la serotonina ó neurotransmisión mediada por la dopamina como un factor contribuyente La enfermedad o condición puede pero no necesariamente tener tanto neurotransmisión mediada por la serotonina como neurotransmisión mediada por la dopamina como factores contribuyentes

Cuando se dice aquí que una enfermedad o condición es causada" por un trastorno del sistema de la serotonina ó un trastorno del sistema de la dopamina esto significa que el trastorno es un factor contribuyente a la enfermedad o condición

El químico de habilidad común reconocerá que ciertas combinaciones de substituyentes pueden ser químicamente inestables y evitará estas combinaciones o alternativamente

33

protegerá grupos sensibles con grupos protectores bien conocidos

El término alquilo" como se utiliza aquí a menos que se indique lo contrario incluye radicales de hidrocarburos saturados monovalentes que tienen fracciones lineales ramificadas o cíclicas o combinaciones de estas

El termino alcoxilo" como se utiliza aquí a menos que se indique lo contrario se refiere a radicales que tienen la formula -O-alquilo en donde alquilo" es definido como antes

Los compuestos de la formula I anterior contienen centros quirales y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas Este invento se relaciona con todos los isómeros ópticos y todos los demás estereoisomeros de los compuestos de la formula I y mezclas de los mismos

Este invento también se relaciona con un método para tratar un trastorno o condición que pueda ser tratado alterando (es decir aumentar o disminuir) la neurotransmisión mediada por la serotonina en un mamífero incluyendo un humano comprendiendo la administración a dicho mamífero de

34

una cantidad de un compuesto de la formula I como se definió antes ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sea efectiva para tratar tal trastorno o condición

Ejemplos de depresión que se puede tratar según el invento descrito aquí incluyen pero no se limitan a distimia trastorno depresivo mayor depresión pediátrica depresión recurrente depresión de único episodio depresión postparto depresión en pacientes de Parkinson pacientes de cáncer y pacientes post infartación del miocardio y depresión sintomática subsindromal Ejemplos de fobias que pueden ser tratadas según el invento descrito aquí incluyen pero no están limitadas a fobia social agorafobia y fobias especificas

Ejemplos de trastornos alimenticios que pueden ser tratados según el presente invento incluyen pero no están limitados a bulimia y anorexia nerviosa

Ejemplos de dependencia química y/o adicción tratable según el invento descrito aquí incluyen pero no están limitados a dependencia y/o adicción a alcohol nicotina cocaína heroína fenobarbitol ó benzodiazepina

35

Ejemplos de trastornos sexuales que pueden ser tratados según el invento descrito aquí incluyen pero no están limitados a parafilias eyaculación prematura y disfunción sexual

Este invento también se relaciona con cualquiera de los métodos precedentes en donde el compuesto de la formula I como se definió anteriormente ó la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado con un inhibidor de la recaptación de la serotonina (SRI) (ej sertralina fluoxelina fenfluramina ó fluvoxamina) El término administrado en combinación con" como se utiliza aquí significa que el compuesto de la formula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado en la forma de una composición farmacéutica que también contiene un SRI o que tal compuesto o sal es administrado en una composición farmacéutica separada de aquella en la cual el SRI es administrado pero como parte de un régimen de dosis que requiere la administración de ambos agentes activos para el tratamiento de un trastorno o condición particular

36

Este invento también se relaciona con el método anterior de tratar el infarto cerebral tal como aquel causado por apoplejía isquemia ó lesión traumática de cabeza en un mamífero en donde el compuesto de la formula I como se definió anteriormente ó la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado en combinación con un antagonista del receptor de serotonina-2 ($5HT_2$) (ej cetanserina pelanserina pipamperona espiperona pipenperina ó ritanserina) ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo Otros antagonistas del receptor $5HT_2$ que pueden ser utilizados en los métodos de este invento son citados en la Patente U S 5 384 857 la cual fue otorgada en Noviembre 15 de 1994 Esta patente es incorporada aquí por referencia en su totalidad

Se pueden utilizar las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la formula I como se citó anteriormente en los diferentes métodos de este invento Los compuestos de la formula I son de naturaleza básica y son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos orgánicos o inorgánicos Los ácidos que pueden ser utilizados para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de la formula I son

aquellos que forman sales de adición ácida no tóxicas es decir sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables tales como el hidrocloruro hidrobromuro hidroyoduro nitrato sulfato bisulfato fosfato fosfato ácido isonicotinato acetato lactato salicilato citrato citrato ácido tartrato pantotenato bitartrato ascorbato succinato maleato fumarato gloconato glucaronato sacarato formato benzoato glutamato metanosulfonato etanosulfonato benzenosulfonato y p-toluenosulfonato

El termino uno o más substituyentes" como se utiliza aquí incluye desde uno al máximo numero de substituyentes con base en el número de sitios de enlace disponibles

La formula I anterior incluye compuestos idénticos excepto por el hecho que uno o más átomos (por ejemplo átomos de hidrogeno carbono ó fluor) son reemplazados por isótopos radioactivos de los mismos Tales compuestos radiorotulados son útiles como herramientas de investigación y diagnostico en por ejemplo estudios de metabolismo estudios farmocineticos y ensayos aglomerantes

38

Este invento también se refiere a un método tal como tomografía de emisión de positrones (PET) de obtención de imágenes de un mamífero incluyendo un humano al cual se le ha administrado un compuesto radiorotulado de la formula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Los compuestos de la formula I que son empleados en el presente invento siendo ligandos para subtipos de receptores de serotonina especialmente el receptor $5HT_{1A}$ dentro del cuerpo son por consiguiente de uso en el tratamiento de trastornos del sistema de la serotonina

Los compuestos de la formula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (en adelante también denominados colectivamente como los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento") pueden ser preparados como se describió en la Solicitud U S Numero de Serie 08/809 145 ahora patente U S 5 852 031 *supra* incorporada aquí por referencia en su totalidad

Los compuestos de la formula I en los cuales uno o más átomos son radioactivos pueden ser preparados mediante

métodos conocidos por una persona de habilidad común en el estado de la técnica

Por ejemplo los compuestos de la formula I en donde el átomo radioactivo es tritio pueden ser preparados al reaccionar un haluro de arilo Ar-X en donde el halogeno es cloro bromo ó yodo con $^{3}H_2$ gaseoso y un catalizador metálico nobel tal como paladio suspendido en carbono en un solvente apropiado tal como un alcohol inferior preferiblemente metanol o etanol Compuestos de la formula I en donde el átomo radioctivo es ^{18}F pueden ser preparados al reaccionar un aril trialquil estanano A_r-S R_3 en donde R es alquilo inferior preferiblemente metilo o n-butilo con fluor enriquecido con ^{18}F (F_2) OF_2 ó CF_2OOF en un solvente apropiadamente inerte (de M Namavari Química del Fluor 1995 74 113)

Los compuestos de la formula I en donde el átomo radioactivo es ^{11}C ó ^{14}C pueden ser preparados al reaccionar un haluro de arilo Ar-X en donde X es preferiblemente bromo o yodo ó un sulfonato de aril-trifluorometano (Ar-OSO_2CF_3) con cianuro[^{11}C] de potasio o cianuro[^{14}C] de potasio y un catalizador metálico nobel tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un solvente inerte de

40

reacción tal como agua o tetrahidrofurano y preferiblemente una mezcla de agua y tetrahidrofurano (ver Y Andersson B Langstrom *J Chem Soc Perkin Trans* 1 1994 1395)

La utilidad de los agentes radioactivos con afinidad para receptores $5HT_{1A}$ para visualizar órganos del cuerpo directa o indirectamente ha sido documentada en la literatura Por ejemplo C -Y- Shiue *Sinapsis* 1997 25 147 y S Houle *Can Nucl Med Commun* 1997 18 1130 describen el uso de ligandos de receptores $5HT_{1A}$ para tomar imágenes de receptores $5HT_{1A}$ en el cerebro humano utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) Las anteriores referencias son incorporadas aquí por referencia en sus totalidades

Los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento pueden ser administrados oralmente bucalmente transdermalmente (ej a través del uso de un parche) parenteralmente ó tópicamente La administración oral es preferida En general estos compuestos son preferiblemente administrados en dosis entre 1 mg y 1000 mg aproximadamente por día aunque pueden ocurrir variaciones dependiendo del peso y condición de la persona tratada y la ruta particular de administración elegida En algunas

41

instancias los niveles de dosificación por debajo del límite inferior antes mencionado pueden ser más que adecuados mientras en otros casos aún dosis mayores pueden ser empleadas sin producir ningún efecto secundario perjudicial siempre que tales dosis mayores sean primero divididas en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día

Cuando se utiliza en la misma composición farmacéutica oral parenteral ó bucal como un SRI la dosis diaria del compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará dentro del mismo rango general como se especificó anteriormente para la administración de tal compuesto o sal como un agente activo simple La dosis diaria del SRI en tal composición generalmente estará dentro del rango de 1 mg y 400 mg aproximadamente

Cuando se utiliza en la misma composición farmacéutica oral parenteral ó bucal como un antagonista $5HT_2$ la dosis diaria del compuesto de la fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará dentro del mismo rango general como se especificó anteriormente para la administración de tal compuesto o sal como un agente activo simple La dosis diaria del antagonista $5HT_2$ en tal

42

composición generalmente estará dentro del rango de aproximadamente 0 1-10 partes por peso relativo a 1 0 partes por peso del compuesto de la fórmula I

Los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento pueden ser administrados solos o en combinación con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables mediante una u otra de las dos rutas previamente indicadas y tal administración puede ser llevada cabo en dosis simples o múltiples Más particularmente los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento pueden ser administrados en una variedad de diferentes formas de dosificación es decir pueden ser combinados con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de tabletas cápsulas pastillas trociscos caramelos polvos atomizaciones cremas ungüentos supositorios jaleas geles pastas lociones pomadas elixires jarabes y similares Tales portadores incluyen por ejemplo rellenos o diluyentes sólidos medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos Además las composiciones farmacéuticas orales pueden ser apropiadamente endulzadas y/o saborizadas

43

Para administración oral las tabletas que contienen varios excipientes tales como celulosa microcristalina citrato de sodio carbonato de calcio fosfato de dicalcio y glicina pueden ser empleados junto con varios desintegrantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz papa o tapioca) ácido algínico y ciertos silicatos complejos junto con aglomerantes de granulación como polivinilpirrolidona sacarosa gelatina y acacia Adicionalmente agentes de lubricación tales como estearato de magnesio laurilsulfato sódico son a menudo muy útiles para propósitos de formación de tabletas Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser empleadas como rellenos en cápsulas de gelatina materiales preferidos en esta conexión también incluyen lactosa o lactina así como también glicoles de polietileno de alto peso molecular Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral el ingrediente activo puede ser combinado con varios agentes endulzantes o saborizantes materia colorante o tintes y si así se desea también agentes de emulsificación y/o suspensión junto con diluyentes tales como agua etanol glicol de propileno glicerina y varias combinaciones similares de los mismos

44

Para administración parenteral se pueden emplear soluciones de un compuesto terapéutico utilizado en los métodos del presente invento en aceite de ajonjolí o coco o en glicol de propileno acuoso Las soluciones acuosas deben ser apropiadamente amortiguadas si es necesario y el diluyente líquido primero hecho isotónico Estas soluciones acuosas son apropiadas para propósitos de inyección intravenosa Las soluciones aceitosas son apropiadas para propósitos de inyección intra-articular intramuscular y subcutánea La preparación de todas estas soluciones bajo condiciones estériles es fácilmente realizada por técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por aquellos de habilidad en el estado la técnica

Adicionalmente también es posible administrar compuestos terapéuticos utilizados en los métodos del presente invento tópicamente cuando se tratan condiciones inflamatorias de la piel y esto puede ser preferiblemente hecho mediante el uso de cremas jaleas geles pastas pomadas y similares según la práctica farmacéutica estándar

La actividad de los compuestos del presente invento con respecto a la capacidad de unión de $5HT_{1A}$ puede ser determinada según el siguiente procedimiento Los ensayos

45

aglomerantes que utilizan membranas derivadas de células HeLa que expresan el receptor humano $5HT_{1A}$ ó de membranas derivadas de tejido cerebral de ratas pueden ser realizados según procedimientos estándares Por ejemplo las células HeLa que expresan el receptor humano $5HT_{1A}$ pueden ser cultivadas en cultivo para confluencia y luego cosechadas reemplazando el medio con solución salina amortiguada con fosfato conteniendo 5 mM EDTA y centrifugación a 1000 x g durante 10 minutos a 4 C La píldora es homogeneizada en un amortiguador Tris de 50 mM conteniendo 4 mM de $CaCl_2$ y con un pH de 7 7 utilizando un Brinkman Politron en la posición 6 durante 20 segundos y centrifugada a 48 000 x g durante 10 minutos a 4 C Las membranas son almacenadas en estado de congelación a -78 C hasta el momento del ensayo El día del experimento las membranas son resuspendidas en un amortiguador Tris de 50 mM (pH 7 7) conteniendo 4 mM de $CaCl_2$ y 10µM de pargilina hasta una concentración final de tejido de 2 5 mg/mL y agregadas a los tubos de prueba que contienen un amortiguador de incubación varias concentraciones de droga de prueba y [^{3}H]-8-OH-DPAT El enlace no especificó el definido en la presencia de una concentración de saturación de 5HT Los tubos de ensayo son incubados durante 30 minutos a 37 C para rendir equilibrio y las incubaciones son terminadas mediante filtración

46

rápida a través de filtros Whatman GF/B utilizando una cosechadora celular Brandel Las membranas son lavadas tres veces con alicuotas de 4 ml de un amortiguador enfriado por hielo (sin $CaCl_2$ o pargilina) El ligando limitado por membranas es determinado mediante conteo de centelleo líquido de los filtros en el cóctel de centelleo Ready-Safe La constante de disociación (K_d) para el radioligando previamente determinada mediante análisis de saturación es usada para calcular K_j s aparentes por medio de la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff 1973) Las concentraciones IC_{50} (concentración del compuesto requerido para desplazar enlace específico en 50%) pueden ser calculadas mediante análisis de regresión lineal de las curvas de concentración-respuesta a partir de estudios de competencia de enlace Los compuestos preferidos de este invento se unen al receptor humano $5HT_{1A}$ con un K_j menor que 5 0 micromolar

Las actividades agonistas y antagonistas de los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento en receptores $5HT_{1A}$ pueden ser determinadas utilizando una concentración de saturación simple según el siguiente procedimiento Conejillos de indias machos Hartley son decapitados el cerebro removido y el hipocampo dividido El

47

hipocampo es homogenizado en un amortiguador HEPES de 5 mM conteniendo 1 mM de EGTA (pH 7 5) utilizando un homogenizador de mano Teflon y centrifugado a 35 000 x g durante 10 minutos a 4 C Las píldoras son resuspendidas en un amortiguador HEPES de 100 mM conteniendo 1 mM (pH 7 5) hasta una concentración final de proteínas de 20 µg de proteínas por tubo Los siguientes agentes son agregados de manera que la mezcla de reacción en cada tubo se constó de 2 0 mM de MgCl 0 5 mM de ATP 1 0 mM de cAMP 0 5 mM de IBMX 10 mM de fosfocreatina 0 31 mg/mL de fosfoquinasa de creatina 100 µM de GTP y 0 5-1 microcuries de [^{32}P]-ATP (30 Cl/mmol NEG-003 - New England Nuclear) La incubación es iniciada mediante la adición de tejido a tubos para microcentrifugado siliconizados (en triplicado) a 30 C durante 15 minutos Cada tubo recibe 20 µL de tejido 10 µL de droga ó amortiguador (en concentración final de 10X) y 40 µL de la mezcla de la reacción precedente La incubación es terminada mediante la adición de 100 mL de SDS al 2% 1 3 mM de cAMP 45 mM de solución ATP conteniendo 40 000 dpm [^{3}H]-cAMP (30 Cl/mmol NET-275 - New England Nuclear) para monitorear la recuperación de cAMP de las columnas La separación de [^{32}P]-ATP y [^{32}P]-cAMP es realizada utilizando el método de Salomon Bioquímica Analítica 1974 58 541-

548 La radioactividad es cuantificada mediante conteo de centelleo liquido La inhibición máxima es definida por 10μ M de (R)-8-OH-DPAT para receptores 5-HT_{1A} El porcentaje de inhibición por los compuestos de prueba es luego calculado en relación con el efecto inhibitorio de (R)-8-OH-DPAT para receptores 5-HT_{1A} La inversión de la inhibición inducida por agonistas de la actividad de la adenilato ciclasa estimulada por forskolina es calculada con relación con el efecto agonista de 32 nM

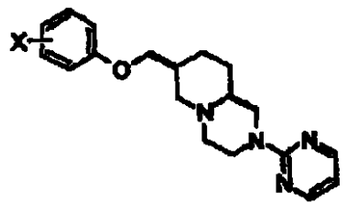
La actividad dopaminérgica de los compuestos de la formula I en particular su capacidad de unión de receptores D_4 puede ser determinada como se describe en la Solicitud U S Número de Serie 08/809 145 ahora patente U S 5 852 031 *supra*

Los siguientes Ejemplos de compuestos terapéuticos de la formula I en el siguiente invento son suministrados solamente para los propósitos de ilustración y no limitan el invento el cual es definido por las reinvindicaciones

49

EJEMPLO 1

(7R 9aS)-7-(fenoxi)metil-(2-pirimidin-2-il)-
2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



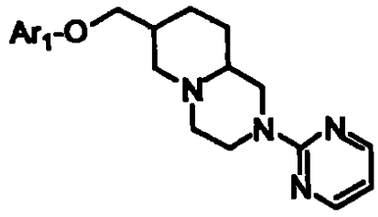
Una solución de 0 385 g (1 55 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 4) 0 220 g (2 34 mmol) de fenol y 0 488 g (1 86 mmol) de trifenilfosfina en 30 mL de THF seco fue tratada con 0 324 g (1 86 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y la mezcla agitada a 23 C durante 16 h El solvente fue evaporado el residuo disuelto en éter de etilo y tratado con HCl(g) en éter El precipitado fue recolectado sobre un embudo Büchner y lavado con 1 1 éter acetato de etilo tres veces El sólido fue disuelto en agua basificado con 1 M de NaOH y extraído con cloroformo La capa orgánica fue lavada con 1 M de NaOH (2x) y agua (1x) secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 0 310 g de (7R 9aS)-7-fenoximetil-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-2-

pirimidin-2-il-1Hpirido[1 2-a]pirazine pf (punto de fusión) (HCl)203-205 C

^{15}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 0 36 4 43 6 49 1 54 9 58 8 60 8 70 9 109 8 114 5 120 6 128 4 157 7 159 0 161 5 HMRS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 195 Encontrado 324 194

EJEMPLO 2

7-(fenoxı-substituido) metil-2-(pırimidin-2-ıl)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pirazınes



Compuestos de la anterıor formula fueron preparados a partir de isómeros de 7-hidroximetil-(2-pirimıdin-2-ıl)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pırıdo[1 2-a]pırazina (preparación 4 Patente US 5 122 525 y WO92/13858) según el ejemplo 1 substituyendo el fenol apropıado La purıficación fue generalmente realizada medıante cromatografia instantánea de gel de sılıce utılizando mezclas de acetato de etılo y hexano o mezcla de cloroformo

51

y metanol como el solvente de elución La configuración estereo-química el substituyente de 7-(fenoxi opcionalmente substituido)metilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de espectroscopia de masa de alta resolución son mostrados La patente U S 6 122 525 es incorporada en esta solicitud por referencia en su totalidad

EJEMPLO 2a

(7SR 9aSR)-7-fenoximetilo pf 119-122 C Anal calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$-HCl C 63 23 H 6 98 N 15 53 Encontrado C 63 19 H 7 30 N 15 66

EJEMPLO 2b

(7R 9aR)-7-fenoximetilo pf 226-231 C HRMS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 1945 encontrado 324 1920

EJEMPLO 2C

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metilo pf 263-266 C HRMS calculado para $C_{19}H_{24}FN_4O$ 342 1851 encontrado 342 1796

EJEMPLO 2d

(7RS 9aSR)-7-((2 4-difluoro)fenoximetilo) pf 242 5-244 C HMRS calculado para $C_{19}H_{22}F_3N_4O$ 360 1775 encontrado 360 1775

EJEMPLO 2e

(7RS 9aSR)-7-(3 4-Difluorofenoxi)metilo pf 239-240 C HRMS calculado para $C_{16}H_{22}F_2N_4O$ 360 1762 encontrado 360 1745

EJEMPLO 2f

(7RS 9aSR)-7-((3-Fluoro)fenoximetilo) pf 242-243 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_4O$ 342 1856 encontrado 342 1851

EJEMPLO 2g

(7RS 9aSR)-7-(2-Naftoxymetilo) pf 143-145 C HRMS calculado para $C_{23}H_{24}N_4O$ 374 2107 encontrado 374 2097

EJEMPLO 2h

(7RS 9aSR)-7-(1-Naftoximetilo) pf 243-245 C HRMS calculado para $C_{23}H_{26}N_4O$ 374 2107 encontrado 374 2098

EJEMPLO 2i

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluoro-3-metilfenoxi)metilo pf 232-233 C HRMS calculado para $C_{20}H_{25}FN_4O$ 356 2012 encontrado 356 1992

2
53

EJEMPLO 2j

(7RS 9aSR)-7-((Carbometoxı)fenoximetılo) pf 194-198 C HRMS calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$ 382 2005 encontrado 382 2010

EJEMPLO 2k

(7RS 9aSR)-7-(5-Fluoroquınolin-8-ıloxı)metılo pf 218-220 HRMS calculado para $C_{22}H_{25}FN_5O(MH+)$ 394 2043 encontrado 394 2059

EJEMPLO 2l

(7RS 9aSR)-7-((2-Metoxı-5-(1-metıl)etıl)fenoxi)metilo pf 94-99 CHRMS calculado para $C_{23}H_{32}N_4O$ 396 2516 encontrado 396 2504

EJEMPLO 2m

(7RS 9aSR)-7-((2-Metoxi-3-(1-metıl)etıl)fenoxı)metılo pf 219-221 C HRSM calculado para $C_{23}H_{32}N_4O_2$ 396 2618 encontrado 396 2522

EJEMPLO 2n

(7RS 9aSR)-7-((2-Metoxı-4-acetil)fenoxi)metilo pf 224 C (dec) HMRS calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 396 215 encontrado 396 210

54

EJEMPLO 2o

(7R 9aS)-7-(3-(1-Metıl)etilfenoxı)metılo pf 70-120 C(dec) HRMS calculado para $C_{22}H_{26}N_4O$ 366 2413 encontrado 366 2420

EJEMPLO 2p

(7RS 9aS)-7-((2-metoxi)fenoxı)metilo pf 213-215 C HMRS calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_2$ 364 2050 encontrado 354 2093

EJEMPLO 2q

(7R 9aS)-7-((4-Acetamıdo)fenoxi)metılo pf 192 C HMRS calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_2$ 381 2159 encontrado 381 2120

EJEMPLO 2r

(7R 9aS)-7-(4-(1 1-Dımetıl)etil-fenoxi)metilo pf 237 244 C(dec) HMRS calculado para $C_{23}H_{32}N_4O$ 380 2576 encontrado 380 2674

EJEMPLO 2s

(7R 9aS)-7-(3-(1 1-Dimetıl)etil-fenoxı)metilo pf 229-230 C HRMS calculado para $C_{23}H_{32}N_4O$ 380 2576 encontrando 380 2577

EJEMPLO 2t

(7R 9aS)-7-(2-(1 1-Dimetil)etil)-fenoxi)metilo pf 240-241 C HRMS calculado para $C_{23}H_{32}N_4O$ 380 2576 encontrado 380 2580

EJEMPLO 2u

(7R 9aS)-7-(4-Metoxi-fenoxi)metilo pf 219-222 C HRMS calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_2$ 354 2050 encontrado 354 2063

EJEMPLO 2v

(7R 9aS)-7-(3-Metoxi-fenoxi)metilo pf 113-115 c HRMS calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_2$ 354 2056 encontrado 354 2041

EJEMPLO 2w

(7R 9aS)-7-(3-Acetamido-fenoxi)metilo pf 156-158 C HRMS calculado para $C_{21}H_{27}N_5O_2$ 381 2165 encontrado 351 2160

EJEMPLO 2x

(7R 9aS)-7-(2-Ciano-fenoxi)metilo pf 250-252 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_4O$ 349 1903 encontrado 349 1932

EJEMPLO 2y

(7R 9aS)-7-(3-Ciano-fenoxi-)metilo pf 241 5-243 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_5O$ 349 1903 encontrado 349 1897

56

EJEMPLO 2z

(7R 9aS)-7-(3-Dimetilamino-fenoxi)metilo pf 80-82 HRMS calculado para $C_{21}H_{29}N_5O$ 367 2372 encontrado 367 2357

EJEMPLO 2aa

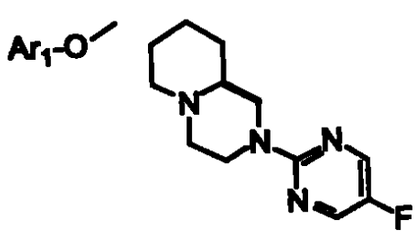
(7R 9aS)-7-(3 4-Difluoro-fenoxi)metilo pf 252-254 C HRMS calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O$ 360 1763

EJEMPLO 2ab

(7s 9AR)-7-(4-Fluoro-fenoxi)metilo pf 281-282 C HRMS calculado para $C_{15}H_{23}FN_4O$ 342 1856 encontrado 342 1841

EJEMPLO 3

(7R 9aS)-7-(Substituido)metilo-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]piraxinas



compuestos de la formula anterior fueron preparados según el ejemplo 1 utilizando (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 5) y el fenol apropiado

La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografía instantánea de gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano o mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración estereoquimica el 7-substituyente el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS ó ^{13}C NMR son mostrados

EJEMPLO 3a

(7R 9aS)-7-(3-Cianofenoxi)metilo pf 192-194 C HRSM calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O$ 367 1808 encontrado 367 1793

EJEMPLO 3b

(7R 9aS)-7-(4-Cianofenoxi)metilo pf 256-257 HRSM calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O$ 367 1808 encontrado 367 1793

EJEMPLO 3c

(7R 9aS9-7-(2-metoxi-3-(1-metil)etil-fenoxi)metilo pf> 286 C HRMS calculado para $C_{23}H_{31}FN_4O_2$ 414 242424 encontrado 414 2418

EJEMPLO 3d

(7R 9aS)-7-(2-Fluorofenoxi)metilo pf 209-210 C HRSM calculado para $C_{19}H_{22}F_2H_4O$ 360 1762 encontrado 360 1767

53

EJEMPLO 3e

(7R 9aS)-7-(3-Fluorofenoxi pf 229-232 c HRSM calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O$ 360 1767 encontrado 360 1755

EJEMPLO 3f

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metılo pf 249-254 C calculado para $C_{10}H_{22}F_2N_4O$ 360 1767 encontrado 360 1741

EJEMPLO 3g

(7R 9aS)-7-(3 4-Difluorofenoxi)metılo pf 229-236 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_4O$ 378-1667 encontrado 378 1660

EJEMPLO 3h

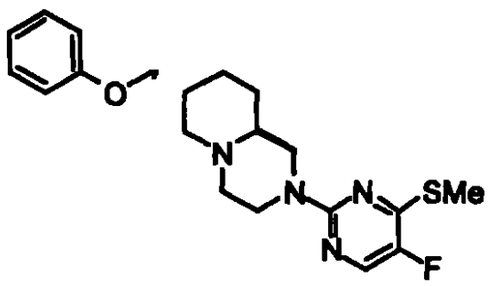
(7R 9aS)-7-(3 5-Difluorofenoxi)metılo pf 248-250 C HRSM calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_4O$ 378 1667 encontrado 378 1680

EJEMPLO 3ı

(7R 9aS)-7-(4-lodofenoxı)metilo pf 284-286 C HRMS calculado para $C_{19}H_{22}FlN_4O$ 468 0822 encontrado 468 0785

EJEMPLO 4

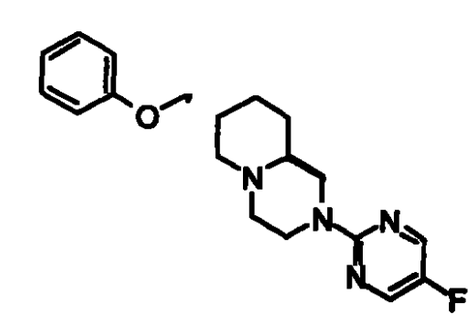
(7RS 9aSR)-7-Fenoxımetil-2-(5-fluoro-4-tiometilpirimidin-2-ıl)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pirazina



El compuesto fue preparado según el ejemplo 1 utilizando fenol y (7RS 9aSR)-7-hidroximetilo-2-(5-fluoro-4-tiometilo)pirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 6) Pf (HCl) 192-198 C Anal calculado para $C_{20}H_{25}FN_4OS$ C 61 82 H 6 49 N 14 42 encontrado C 61 52 H 6 56 N 14 42

EJEMPLO 5

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



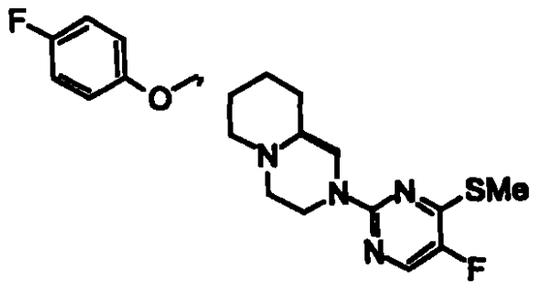
Una solución de 3 74 g (9 63 mmol) de (7RS 9aSR)-7-fenoximetil-2-(5-fluoro-4-tiometilpirimidin-2-il)-

2 3 4 6 7 8 9 9 -octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo4) en 200 mL de etanol fue tratada con 0 3 g de níquel de Raney y la mezcla fue sometida a reflujo durante 2 horas

Se agregó 0 3 g de catalizador y el reflujo continuó durante 24 h Una cuarta cantidad de catalizador (0 3 g) fue agregada y se sometió a reflujo durante 4 h La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente filtrada a través de Celite lavada con etanol y el filtrado fue evaporado La purificación por cromatografía instantánea de gel de sílice con cloruro de metileno y 99 1 cloruro de metileno metanol rindió 1 30 g(39%) del compuesto pf (-HCl) 215-217 C HRMS calculado para $C_{18}H_{23}FN_4O$ 342 1851 encontrado 342 1853

EJEMPLO 6

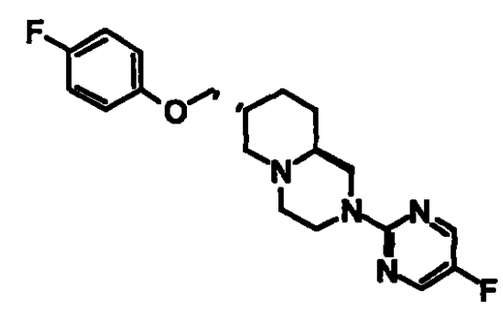
(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(5-fluoro-4-tiometil-pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue preparado según el Ejemplo 1 utilizando 4-fuorofenol y (7RS 9aSR)-7-hıdroxımetıl-2-(5-fluoro-4-tıometılpirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2-a]pirazina (preparación 6) pf (Hcl)201-210 C ^{13}C NMR(base 115 90 140 4 140 7 150 9 155 1 158 8 HRSM calculado para $C_{20}H_{24}F_2N_4$ OS 406 166 encontrado 406 161

EJEMPLO 7

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenıl)metil-2-(5-fluoropırımıdin-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



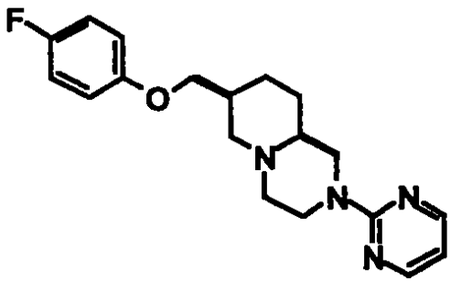
Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 8 23

62

g (20 3 mmol) de (7RS 9aSR)-7-(4-fluorofenoxı)metıl-2-(5-fluoro-4-tiometilpirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pirazına rindió 3 4 g del compuesto pf (HCl)249-253 C Anal calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O$ HCl C 57 50 H 5 84 N 14 12 encontrado C 57 40 H 5 84 N 13 99

EJEMPLO 8

(7RS 9aSR)-7-((4-Fluorofenoxı)metıl)-2-(pirimidın-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 0 600 g (2 43 mmol) de (7SR 9aSR)-7-hidroxımetil-2-(pirımidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1-*H*-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 122 525) y 0 34 mL (2 7 mmol) de tietilamina en 10 mL de cloruro de metileno a 0 C fue tratada con 0 20 mL (2 5 mmol) de cloruro de metanosulfonilo Después de 10 minutos la mezcla fue diluida con agua basıfıcada con 1 M de NaOH

63

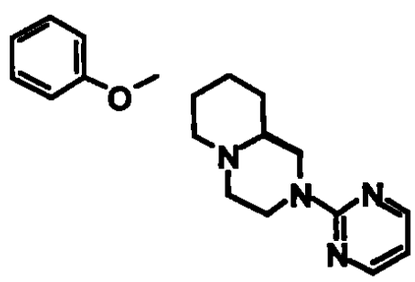
separada y la mezcla fue extraída con más cloruro de metileno (2x) Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (1x) secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir 0 77 g (2 6 mmol) de mesilato

Una solución de 0 82 g (7 3 mmol) de 4-fluorofenol en 8 mL de DMF fue tratada con 0 35 g (8 8 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) y dejada reaccionar durante 2 horas a 40-50 C La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó una solución de 0 77 g (2 6 mmol) del anterior mesilato en 8 mL de DMF La reacción fue luego calentada a 100 C durante 16 horas Después de enfriar hasta temperatura ambiente el solvente fue evaporado el residuo recogido en agua el pH ajustado a 2 con 1 M de HCl y lavada con acetato de etilo La fase acuosa fue hecha básica (pH 11) con 1M de NaOH y extraída con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir 0 430 g de producto crudo La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice eluyendo con 90 10 acetato de etilo hexano rindió 0 340 g (38%) del compuesto Se preparó una sal mezclando una solución de etanol-acetato de etilo de 0 29 g de base

libre con una solución de 98 mg de ácido maleico en etanol y evaporación hasta sequedad El sólido blanco fue triturado con éter y secado *al vacío* para rendir 0 35 g de sal pf (-$C_4H_4O_4$) 128-139 C ^{13C} NMR (base $CDCl_3$) δ 24 8 25 2 33 8 43 6 49 1 54 9 56 6 61 1 69 5 109 7 115 25 115 58 115 83 155 4 157 7 161 5 Anal Calculado para $C_{18}H_{22}N_4OF$ C 66 64 H 6 77 N 16 36 Encontrado C 66 28 H 7 02 N 16 45

EJEMPLO 9

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a- octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 1 0 g (4 0 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 3) en 20 mL de cloruro de metileno seco fue enfriada hasta 0 C y tratada con 0 57 mL (4 4 mmol) de trietilamina y 0 33 mL(4 2 mmol)

de cloruro de metanosulfonilo en gotas Después de 15 minutos se agregó agua y el pH fue ajustado a 11 con 1N de NaOH Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno (2x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 1 0 g (76%) de mesilato

Una mezcla de 10 mL de DMF 0 90 g (9 6 mmol) de fenol y 0 45 g (10 2 mmol) de NaH (dispersión de aceite al 60%) en un frasco seco fue agitada durante 1 5 h a 40-50 C Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó el anterior mesilato en 10 mL de DMF y la solución fue calentada a 100 - 110 C durante 16 horas Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó agua el pH se ajustó a 11 con 1N de NaOH y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3x) secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada El producto crudo fue triturado con unos pocos mililitros de agua disuelta en acetato de etilo secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo rindió 0 68 g de la base libre como un sólido blanco pf (-2HCl)218-223 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 0 36 4 43 6 49 1 54 9 58 8 60 8 70 9 109 8 114 5 120 6 129 4 157 7 159 0 161 5 calculado para

$C_{19}H_{24}NO_4$-2HCl C 57 43 H 6 60 N 14 10 encontrado

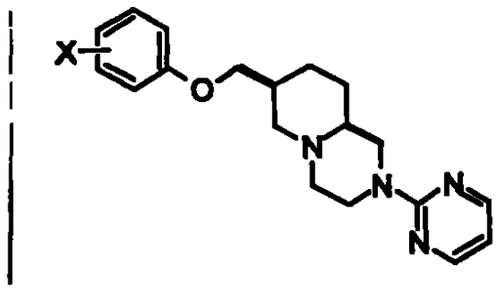
H 6 88 N 13 83

66

EJEMPLO 10

7-(fenoximetilo substituido)-2-(pirimidin-2-il)-

2 3 4 6 6 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas



Los compuestos de la formula anterior fueron preparados según el Ejemplo 8 de (7SR 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas (Patente U S 5 122 625) y el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada mediante cromotografia de gel de silice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano ó mezcla de cloroformo y metanol como el solvente de elución Se muestran la configuración estereoquimica el substituyente 7-fenoximetilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y HRMS ó análisis de combustión ó datos de ^{13}C NMR

EJEMPLO 10a

67

(7SR 9aSR)-7-(4-Acetamidofenoxi)metilo pf 123 C (dec) ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 24 3 24 8 25 1 33 7 43 6 49 1 54 8 56 6 61 1 69 1 109 7 114 9 121 9 130 9 156 2 157 7 161 5 168 3

EJEMPLO 10b

(7SR 9aSR)-7-((Trifluorometil)fenoxi)metilo pf 104-119 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_3N_4O$ 392 1819 encontrado 392 1833

EJEMPLO 10c

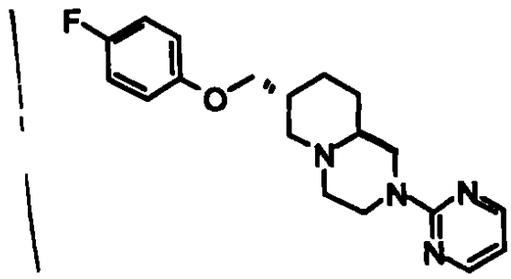
(7SR 9aSR)-7-((4-Metoxi)Fenoxi)metilo pf 112-114 C Anal calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_2$ -HCl C 61 44 H 6 96 N 14 33 encontrado C 61 23 H 7 29 N 14 51

EJEMPLO 10d

(7SR 9aSR)-7-((4-Carboetoxi)fenoxi)metilo pf 189-191 C HRMS calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 396 2162 encontrado 396 2179

EJEMPLO 11

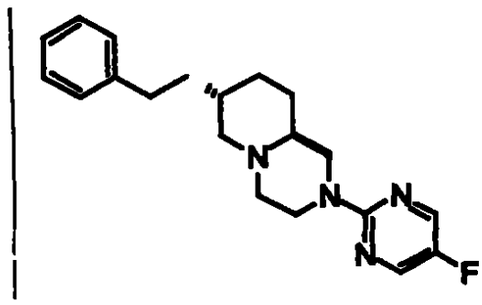
(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue preparado según la Preparación 3 con 2-cloropirimidina y (7R 9aS)-7-(4-flurofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 8) pf (-HCl)283-286 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_4O$ 342 1856 encontrado 342 1867

EJEMPLO 12

(7R 9aS)-7-(2-fenil)etil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de 3 75 g(14 1 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 5) 2 48 g (21 2 mmol)de N-metilmorfolina-N-oxido 5 0 g de 4 cedazos moleculares A 0 495 g(1 41 mmol) de per-rutenato de tetrapropilamonio y 375 mL de cloruro de metileno fue agitado a temperatura

69

ambiente durante 2 horas La reacción fue enfriada con tiosulfato de sodio saturado y filtrada a través de Celite El filtrado fue lavado con salmuera secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 95 5 cloroformo metanol rindió 2 27 g (61%) de (7R 9aS)-7-formil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

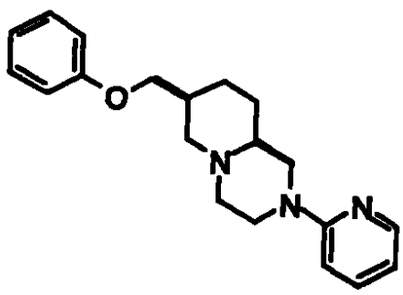
Una solución de 1 70 g (4 38 mmol) de cloruro de benciltrifenilfosfonio en 20 mL de THF seco fue enfriada hasta -78 C y tratada con 1 75 mL (4 38 mmol) de n-butilitio (2 5 M en hexano) Después de 15 minutos 1 05 g (3 98 mmol) de (7R 9aS)-7-formil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 20 mL de THF seco fue agregado por goteo en 30 minutos el baño refrigerante fue removido y la solución dejada calentar lentamente durante toda la noche (16 h) La solución fue concentrada al vacío y el residuo fue particionado entre éter de etílico y agua La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con éter de petróleo éter etílico en proporciones de 4 1 a 3 1 rindió los siguientes isómeros de 7-(2-

fenil)etenil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina E-(7S 9as) 0 19 g (Rf= 0 75 con 3 1 hexano acetato de etilo) Z-87R 9aS) 0 16 g(Rf = 0 47 con 3 1 hexano acetato de etilo) E-(7R 9aS) 0 46 g (Rf = 23 con 3 1 hexano acetato de etilo)

Una mezcla de 0 15 g (0 44 mmol) de Z-(7R)aS)-7-(2-fenil)etenil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 0 015 g de paladio al 10% sobre carbono y 25 mL de etanol fue agitado bajo 40 psi de gas de hidrogeno en un aparato Parr durante 6 horas La mezcla fue filtrada a través de Celite y el filtrado concentrado para rendir 0 124 g de (83%) de (7R 9aS)-7-(2-fenil9etil-2-(5 fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina pf (HCl) 250-252 C HRMS calculado para $C_{20}H_{25}FN_4O$ (MH+) 341 2142 encontrado 341 2126

EJEMPLO 13

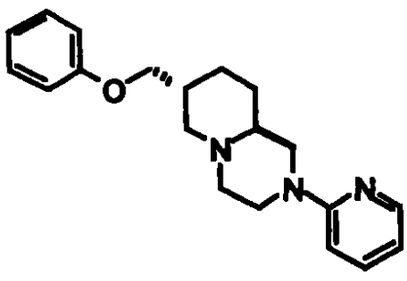
(7SR 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(piridi-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2 -a]pirazina



El compuesto fue preparado según el ejemplo 8 a partir de fenol y (7SR 9aSR)-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-piridin-2-il-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 122 525) ^{13}C NMR (base CDCl) δ 24 8 25 3 33 8 45 1 50 7 54 8 56 6 61 0 68 8 107 1 113 1 114 7 120 6 129 4 137 4 148 0 159 3 1599 4 HRMS calculado para $C_{20}H_{25}N_3O$ 323 2000 encontrado 323 2003

EJEMPLO 14

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

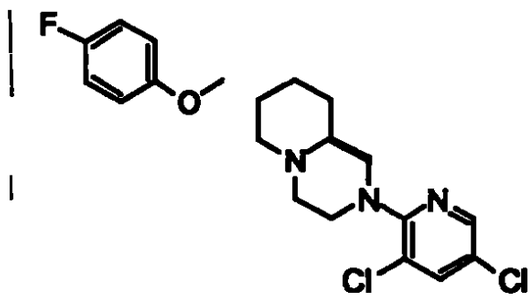


El compuesto fue preparado según el ejemplo 9 de (7RS 9aSR)-hidroximetil-2-(piridin-2-il)-2 3 4 6 7 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 11) y

Fenol pf (HCl) 238-241 C $_{13}$C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 2 36 4 45 2 50 8 54 8 60 7 70 9 107 0 113 2 114 5 120 7 114 4 120 7 129 4 137 5 148 0 159 0 159 4 Anal calculado para $C_{20}H_{25}N_3O$ C 74 26 H7 79 N 12 99 encontrado C 74 12 H 7 84 N 12 86

EJEMPLO 15

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(3 5-dicloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de 0 75 g (4 4 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 4 02 g (22 1 mmol)de 2 3 5-tricloropiridina 1 12 g (10 6 mmol) de carbonato de sodio y 30mL de alcohol isoamílico fue sometida a reflujo durante 72 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente filtrada y concentrada al vacio El residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con carbonato de sodio saturado La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y

evaporada y el producto crudo fue purificado mediante cromatografia instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 95 5 cloroformo metanol para rendir 1 10 g (80%) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(3 5-dicloro-piridin)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

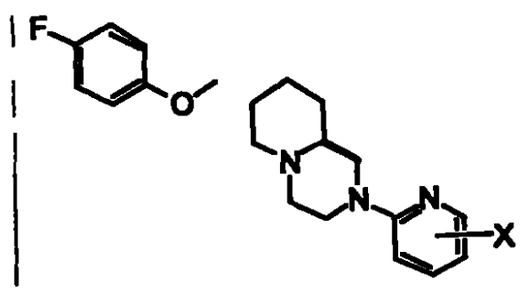
Una solución de 0 50 g (1 58 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(3 5-dicloro-piridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 40 mL de THF con 0 266 g (2 32 mmol) de 4-fluorofenol 0 498 g (1 90 mmol) de trifenilfosfina y 0 30 mL (1 90 mmol) de azodicarboxilato de dietilo fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas La mezcla fue diluida con acetato de etilo y tratada con HCl(g) de exceso en éter El solvente fue evaporado y el residuo lavado repetidamente con 1 1 acetato de etilo éter El polvo blanco fue disuelto en cloroformo lavado con 1M de NaOH (2x) secado(sulfato de magnesio) filtrado y evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano para rendir 0 566 g (87%) del compuesto pf (-HCl) 247-248 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 1 29 0 36 4 49 0 54 4 54 8 60 7 71 7 115 36 115 47 115 59 115 89 122 3 124 0 138 2 155 1

155 6 156 6 158 8 HRMS calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2FN_3O$

409 1124 encontrado 409 1141

EJEMPLO 16

7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(piridin-2-il substituido)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas



Se prepararon compuestos según el Ejemplo 15 a partir de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 326 874) utilizando la 2-cloro ó 2-bromo piridina apropiada en el primer paso y 4-fluorofenol en el segundo paso La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografia instantánea de gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano o mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración estereoquimica el substituyente piridin-2-il substituido el punto de fusión

de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS son mostrados

EJEMPLO 16a

(7RS 9aSR) 2-(3-Cianopıridin-2-il) pf 194-195 C HRMS calculado para $C_{21}H_{23}FN_4O$ 355 2060 encontrado 355 2075

EJEMPLO 16b

(7RS 9aSR) 2-(4-Metilpıridin-2-il) pf 264-266 C HRMS calculado para $C_{21}H_{25}FN_3O$ 355 2060 encontrado 355 2075

EJEMPLO 16C

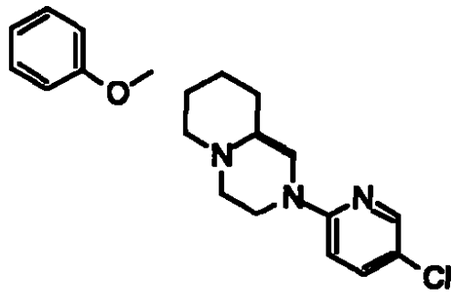
(7RS 9aSR) 2-(5-Bromopıridin-2-ıl) pf 214-215 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}BrFN_3O$ 419 1008 encontrado 419 1037

EJEMPLO 16d

(7rs 9aSR) 2-(3-cloropiridın-2-ıl) pf 174-175 C HMRS calculado para $C_{20}H_{23}ClFN_3O$ 375 1514 encontrado 375 1528

EJEMPLO 17

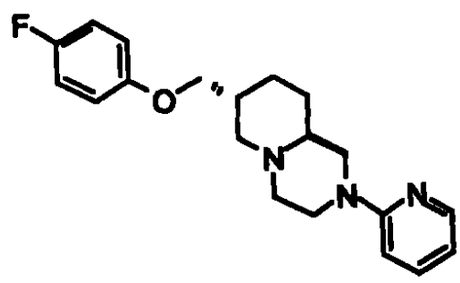
(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(5-cloropıridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazina



El compuesto fue preparado según el Ejemplo 15 utilizando 2 5-diclopiridina (7RS 9aSR)-7-hidroximetıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina(Patente US 5 326 874) y fenol pf (-HCl)218-224 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 1 36 4 45 3 50 9 54 6 58 8 60 6 70 9 107 8 114 5 120 7 129 4 137 1 146 2 157 6 159 0 Anal Calculado para $C_{20}H_{24}ClN_3O$ C 67 12 H 6 76 N 11 74 encontrado C 67 22 H 6 85 N 11 49

EJEMPLO 18

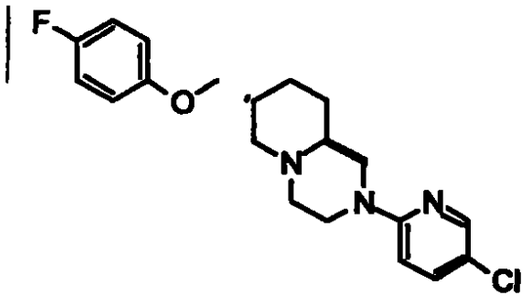
(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(pirıdin-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazına



El compuesto fue sintetizado según la Preparación 11 utilizando 2-bromopiridine y (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 -6 7 8 9 9a-octahidro -1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 8) pf (HCl) 261-263 C HRMS calculado para $C_{20}H_{24}FN_3O$ 341 1903 encontrado 341 1928

EJEMPLO 19

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil -2-(5-cloropiridin -2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



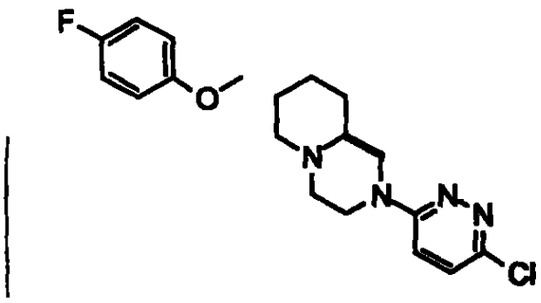
El compuesto fue preparado según la Preparación 11 utilizando 2 5-dicloropiridine y (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 8) pf (-HCl) 237-238 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 1 36 4 45 3 50 9 54 6 68 7 60 5 71 6 107 7 115 36 115 47 115 60 115 90

120 1 137 1 146 3 155 6 157 6 158 8 HRMS calculado para $C_{20}H_{23}ClFN_3O$ 375 1514 encontrado 375 1544

78

EJEMPLO 20

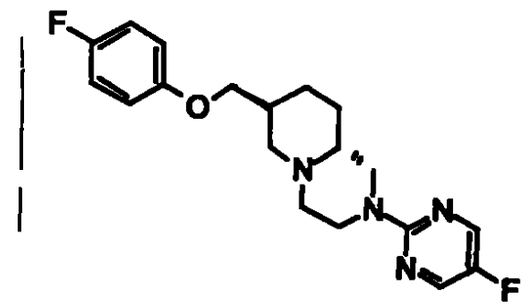
(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue preparado según la Preparación 3 con 3 66-dicloropiridazina y (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a] pirazina pf (HCl) 265-270 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 8 29 0 36 4 45 1 50 4 54 4 58 6 60 3 71 5 115 2 115 3 115 4 115 6 115 9 128 7 146 7 155 0 155 6 156 76 158 82 HRMS calculado para $C_{19}H_{22}ClFN_4O$ 376 1461 encontrado 376 1453

EJEMPLO 21

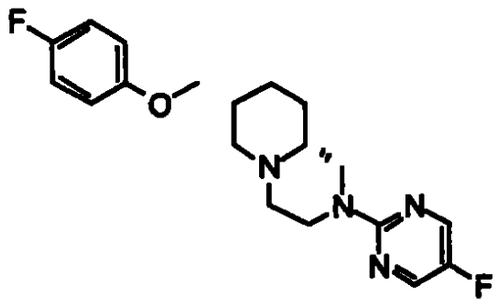
(7S 9aR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue preparado según la Preparación 3 con 2-cloro-5-fluoropirimidina y (7S 9R)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 9) pf (-HCl)251-252 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 0 36 4 44 3 49 8 54 8 58 8 60 7 71 6 115 35 115 45 115 59 116 89 145 0 145 3 149 9 163 2 155 1 155 6 158 7 156 8 HRMS calculado para $C_{13}H_{22}F_2N_4O$ 360 1762 encontrado 360 1763

EJEMPLO 22

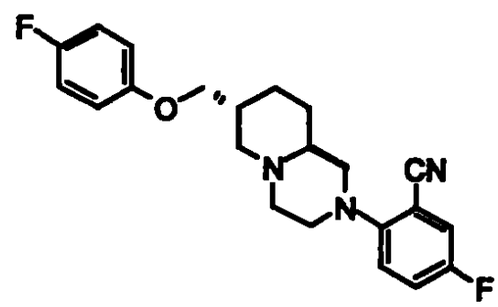
(7R 9aR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue preparado según la Preparación 3 con 2-cloro-5-fluoropirımidina y (7R 9R)-7-(4-fluorofenoxi)metıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pirazına (Preparación 10) pf (-HCl)232 5-324 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 24 8 25 1 33 8 44 3 49 7 54 8 56 6 61 0 69 5 115 48 115 53 115 59 145 0 145 3 149 9 153 1 155 4 155 5 156 09 158 74 HRMS calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O$ 360 1762 encontrado 360 1755

EJEMPLO 23

(7RS 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metıl-2-(2-ciano-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pırazina



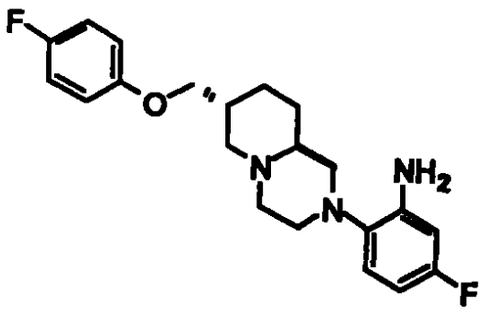
Una mezcla de 1 05 g (6 17 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroxymetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 326 874) y 1 29 g (9 25 mmol) de 2 5-difluorobenzonitrilo en 20 mL de DMSO fue calentada a 100 C durante 16 h La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente acidificada con 1M de HCl lavada con éter (3x) hecha básica con hidróxido de amonio concentrado y extraida con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3x) secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La purificación mediante PLC de gel de sílice con 90 10 cloroformo metanol rindió 0 51 g de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(2-ciano-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 0 51 g (1 8 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(2-ciano-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 0 555 g (2 12 mmol) de trifenilfosfina y 0 296 g (2 64 mmol) de 4-fluorofenol en 8 mL de THF seco fue tratada con 0 368 g (2 12 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 24 horas La mezcla fue diluida con éter y se agrego 1M de HCl hasta que se formo un residuo gomoso Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con

éter (3x) La capa acuosa fue combinada con el residuo gomoso y disuelta en una mezcla de acetato de etilo e hidróxido de amonio al 10% las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con más acetato de etilo (2x) Las capas orgánicas fueron evaporadas el residuo disuelto en cloroformo lavado con 1M de NaOH (3x) secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado El producto fue disuelto en etanol absoluto filtrado y evaporado para rendir 0 21 g del compuesto pf (-HCl) 235-240 C HMRS calculado para $C_{22}H_{23}F_2N_3O$ 383 1609 encontrado 383 1796

EJEMPLO 24

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(2-amino-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro -1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 4 38 g (25 8 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 1) 4 19 mL (38 7 mmol) de 2 5-

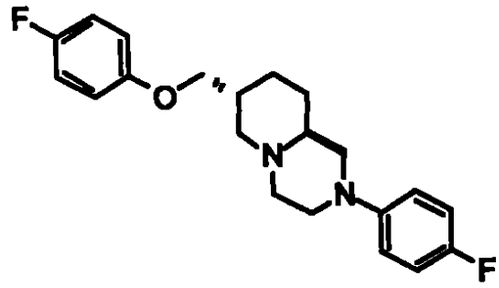
difluoronitrobenzeno y 5 46 g (51 5 mmol) de carbonato de sodio en 25 mL de DMSO fue calentada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente acidificada con 1M de HCl y lavada con éter etílico (3x) La capa acuosa fue hecha básica con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3x) secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La purificación mediante cromatografía de gel de sílice con 90 10 cloroformo metanol rindió 6 10 g (78%) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(4-fluoro-2-nitrofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 3 0 g (9 7 mmol)de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(4-fluoro-2-nitrofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 50 mL de metanol y 50 mL de THF fue tratada con 0 30 g de 10% Pd/C y tratada con 30 psi de hidrogeno en un aparato Parr durante 1 5 horas El catalizador fue removido por filtración y la solución roja concentrada para rendir 2 65 g (98%) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(2-amino-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 4 12 g (14 8 mmol)de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(2-amino-4-fluoro-fenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 2 48 g (22 2 mmol) de 4-fluorofenol y 4 65 g (17 7 mmol) de trifenilfosfina en 225 mL de THF fue tratada con 2 79 mL (17 7 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 4 dias El solvente fue evaporado el residuo disuelto en 1 1 acetato de etilo éter etilico y la solución tratada con HCl(g) en éter hasta que la precipitación cesó La mezcla fue filtrada y el sólido lavado repetidamente con acetato de etilo El sólido fue disuelto en una mezcla de cloroformo y 1M de hidróxido de sodio las capas separadas y la fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 60 40 acetato de etilo hexano rindió 1 69 g (30%) del compuesto pf (-HCl) 144-149 C HRMS calculado para $C_{21}H_{25}F_2N_3O$ 373 1966 encontrado 373 1958

EJEMPLO 25

(7Rs 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

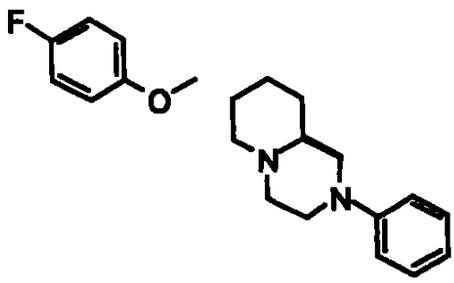


Una solución de 1 53 g 84 10 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(2-amino-4-fluoro-fenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazina (Ejemplo 24) en 160 mL de THF fue agregada a una solución de 1 21 mL (9 02 mmol) de nitrito de isoamilo al 97% en 100 mL de THF sobre un periodo de 2 horas Después de terminar la adición la solución fue calentada a reflujo durante 4 días El solvente fue evaporado el residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con 1M de hidróxido de sodio (3x) La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 0 75 g (52%) de un sólido amarillo pf (-HCl) 221-223 c HRMS calculado para $C_{21}H_{24}F_3N_2O$ 358 1657 encontrado 356 1675

EJEMPLO 26

(7R 9aS)-7-Fenoximetil-2-fenil-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

86



Una mezcla de 0 500 g (1 89 mmol)de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxı)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazına (Preparación 8) 0 400 g (2 84 mmol) de 4-fluoronırobenzeno y 0 401 g (3 78 mmol) de carbonato de sodıo en 15 mL de DMSO fue calentada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambiente acıdıficada con 1M de HCl lavada con éter etílico (3x) basıficada con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etılo (3x) Las capas orgánicas combınadas fueron lavadas con agua y salmuera secadas (sulfato de magnesıo) filtradas y evaporadas para rendir 0 614 g de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxı)-metil-2-(4-nitrofenıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazina

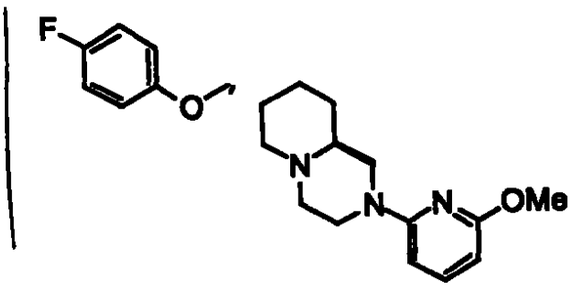
Una mezcla de 0 600 g (1 56 mmol) de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-(4-nitrofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pirazina y 90 mg de pd/C al 10% en 25 mL de THF fue colocada en un hidrogenador a 30 psı

durante 4 horas El catalizador fue removido mediante filtración a través de Celite y el filtrado fue evaporado para rendir 0 45 g (82%) de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-(4-aminofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 0 400 g (1 13 mmol) de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-84-aminofenil9-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 20 mL de THF fue agregada por goteo a una solución de 0 33 mL (2 48 mmol) de nitrito de isoamilo en 15 mL de THF Después de terminar la adición la solución fue sometida a reflujo durante 24 horas El solvente fue evaporado el residuo disuelto en acetato de etilo lavado con 1M de hidróxido de sodio (3x) lavado con salmuera (1x) secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice con acetato de etilo rindió 0 060 g (16%) del compuesto pf (-HCl)247-252 c HMRS calculado para $C_{13}H_{25}FN_2O$ 340 1951 encontrado 340 1989

EJEMPLO 27

(7RS 9aSR)-7-Fluorofenoxi)metil-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a] pirazina

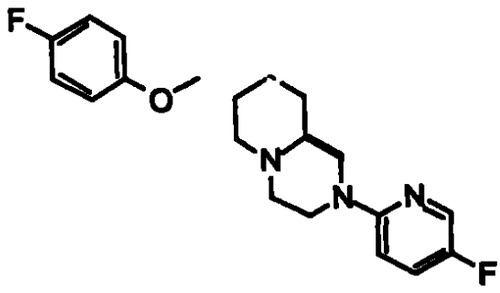


Según el procedimiento reportado por Wynberg (*J Ora Che* 1993 58 5101) una solución de 0 50 g (2 9 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina racémica en 10 mL de THF seco a 0 C fue tratada con 2 59 mL (6 5 mmol) de n-butil-litio (2 5 M en hexano) La mezcla fue mantenida a 0 C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora y 0 39 mL (2 94 mmol) de 2 6-dimetoxipiridina fue agregada y la solución fue sometida a reflujo durante 16 horas Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente la mezcla fue vertida en 1 M de CHl y lavada con tolueno (3x) La capa acuosa fue basificada con 1M de NaOH y extraída con tolueno (1x) y acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir un aceite amarillo La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice con 9 1 cloroformo metanol rindió 0 304 g (37%) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 0 30 g (1 1 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 0 182 g (1 62 mmol) de 4-fluorofenol y 0 340 g (1 30 mmol) de trifenilfosfina y 0 205 g (1 30 mmol) de dietilazodicarboxilato en 20 mL de THF fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas El solvente fue evaporado el residuo disuelto en éter y extraído con 1M de HCl (2x) Las capas acuosas combinadas fueron basificadas con hidróxido de amonio concentrado y extraídas con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 0 300 g (75%) de cristales amarillos pf (-HCl)228-230 C HRMS calculado para $C_{12}H_{25}FN_3O_2$ 371 2009 encontrado 371 2001

EJEMPLO 28

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirido[1 2-a]pirazina

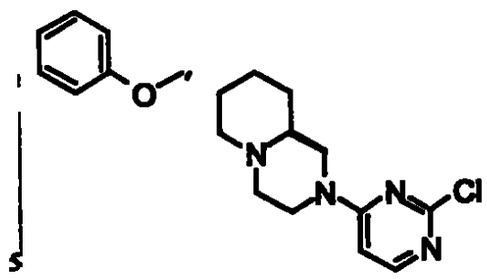


Según el procedimiento reportado por Schwartz (*J Soc* 1986 *108* 2445) una solución de 0 300 g (0 714 mmol) de (7RS 9aSR)-7-(4-fluorofenoxi)metil-(5-bromopiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo 18) en 6 5 mL de THF hexano éter etílico (4 1 1) bajo nitrógeno fue enfriada hasta -100 C Se agrego n-butil-litio (0 57 mL 2 5 M en hexano) por goteo y la mezcla fue agitada durante 15 minutos Se agrego N-Fluorodibenzenosulfonamida (0 34g 1 07 mmol) en éter etílico la solución se agito durante 20 minutos y luego se dejo calentar hasta temperatura ambiente durante 20 horas Se agregó agua y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3x) secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 0 038 g (15%) del compuesto pf (-HCl) 214-215 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_2N_3O$ 359 1809 encontrado 359 1795

91

EJEMPLO 29

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(2-cloropirimidin-4-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

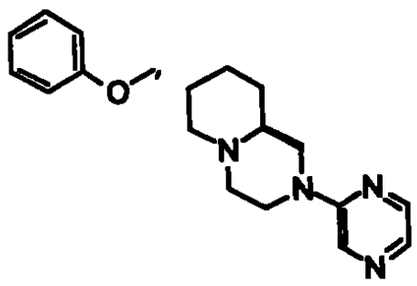


Una mezcla de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S) 5 326 874) y 2 4-dicloropirimidina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con fenol según el Ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-HCl) 227-233 C (dec) HRMS calculado para $C_{16}H_{23}ClN_4O$ 358 1560 encontrado 358 1560

EJEMPLO 30

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(pirazin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

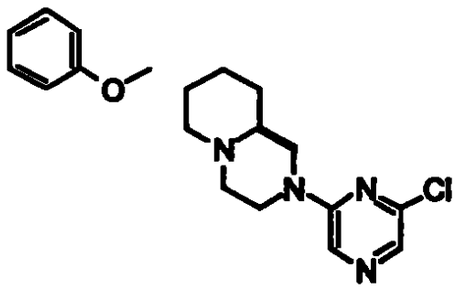
92



Una mezcla de(7RS 9aSR)-7-hidroxımetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) y 2-cloropirazina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con fenol según el Ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-HCl)217-219 C HMRS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 1945 encontrado 324 1981

EJEMPLO 31

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(6-cloropirazin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirio[1 2-a]pirazina



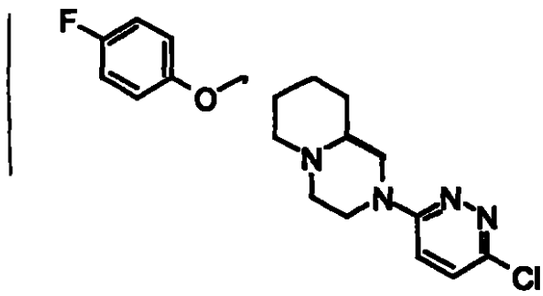
Una mezcla de (7RS 9aSR)-7-hıdroximetıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) y 2 6-dicloropırazina fueron combinadas según la preparación

93

3 El producto de esta reacción fue acoplado con fenol según el ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-HCl)247 C(dec) HRMS calculado para $C_{13}H_{23}ClN_4O$ 358 1560 encontrado 358 160

EJEMPLO 32

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

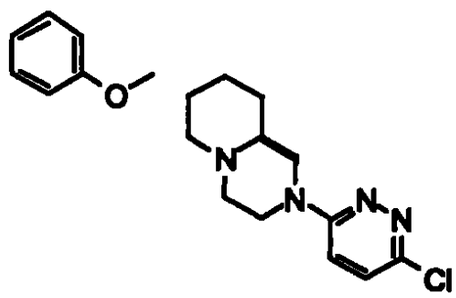


Una mezcla de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahiidro[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) y 3 6-dicloropiridazina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con 4-fluorofenol según el Ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-HCl)255 C(dec) HMRS calculado para $C_{19}H_{22}ClFN_4O$ 376 1461 encontrado 376 1458

EJEMPLO 33

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

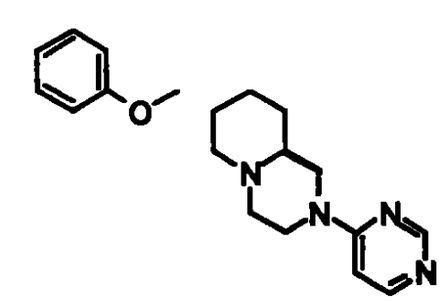
94



Una mezcla de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) y 3 6-dicloropiridazina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con fenol según el Ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-CHl) >265 C (dec) HRMS calculado para $C_{19}H_{23}ClN_4O$ 358 1555 encontrado 358 1550

EJEMPLO 34

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(pirimidin-4-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2 -a]pirazina

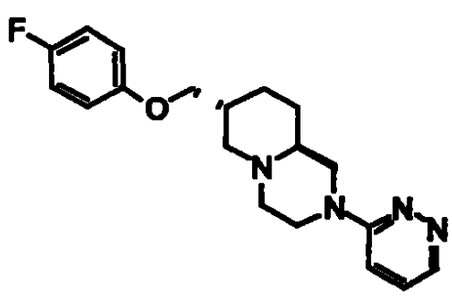


Una mezcla de 0 110 g (0 307 mmol) de(7RS 9aSR)-7-fenoximetil-2 (2-cloropirimidin-4-il)-2 3 4 6 7 8 8 9 9a-

octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo 29) 20 mg de pd/C al 10% y varıas gotas de ácido hıdroclórico concentrado en 30 mL de etanol fue agitada bajo 50 psı de gas de hidrogeno a temperatura ambiente durante 6 horas La mezcla fue filtrada a través de Celite y el filtrado fue evaporado El residuo fue basificado con hidróxido de amonio concentrado extraıdo con cloroformo secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado La purificación mediante cromatografia ınstantánea de gel de sılıce con un gradiente de solvente desde cloroformo al 100% hasta 95 5 cloroformo metanol rindió 0 020 g (20%) del compuesto pf (-Hcl) >265 C (dec) HRMS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 1945 encontrado 324 1970

EJEMPLO 35

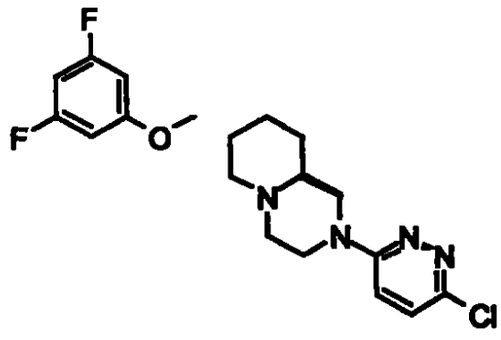
(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(pırıdazın-3-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de 0 150 g (0 363 mmol) de (7RS 9aSR)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-(6-cloropiridazın-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına (Ejemplo 32) 0 10 mL (0 72 mmol) de trietılamına y 20 mg de Pd/C al 10% de etanol fue agitada bajo 50 psı de hidrogeno durante 18 horas La mezcla fue fıltrada a través de Celite y el fıltrado fue evaporado El resıduo fue dısuelto en cloroformo lavado con agua secado (sulfato de magnesıo) filtrado y evaporado pf (-HCl) 246-250 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_4O$ 342 1851 encontrado 342 1826

EJEMPLO 36

(7R 9as)-7-(3 5-Difluorofenoxi)metil-2-(6-cloropıridazin-3-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına



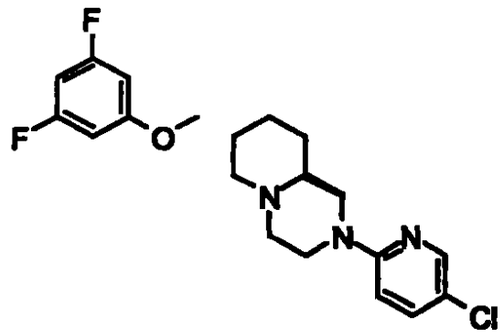
Una mezcla de (7RS 9AS)-N-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 3 5-difluorofenol fue acoplada seguida por

97

desprotección de N-BOC según la Preparación 9 El producto de esta reacción fue acoplado con 3 6-dicloropiridazina según la preparación 3 para rendir el compuesto pf (-HCl)254-259 C ^{13}C NMR (base $CDCL_3$) δ 26 7 28 9 36 1 45 1 50 4 54 3 68 4 60 3 71 4 96 3 95 0 98 4 115 2 128 8 146 8 158 8

EJEMPLO 37

(7R 9aS)-7-Fenoximetil-2-(5-cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

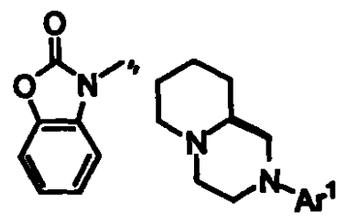


Una mezcla de (7R 9aS)-N-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 3 5-difluorofenol fue acoplada seguida por desprotección N-BOC según la preparación 9 El producto de esta reacción fue acoplado con 2 5-dicloropiridina según la preparación 11 para rendir el compuesto pf (-HCl) 260-261 C HRMS calculado para $C_{20}H_{22}ClF_2N_3O$ 393 1419 encontrado 393 1410

98

EJEMPLO 38

3-[(7R 9aS)-2-Heteroarıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pirazin-7-olmetil]-3H-benzoxazol-2-onas



Los compuestos de la formula anterior fueron sıntetizados de 3-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazın-7-ilmetil-3H-benzooxazol-2-ona (Preparación 12) y el cloruro de heteroarılo apropıado según la preparación 5 La purıficacıón fue generalmente realizada mediante cromatografıa instantánea de gel de sílice utilızando mezclas de acetato de etilo y hexano ó mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución El 2-substituyente punto de fusión del monohidrocloruro y los datos de espectroscopia de masa de alta resolución son mostrados

EJEMPLO 38a

2-(pirimidın-2-il) pf 165-167 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_5O_2$ 365 1852 encontrado 365 1850

EJEMPLO 38b

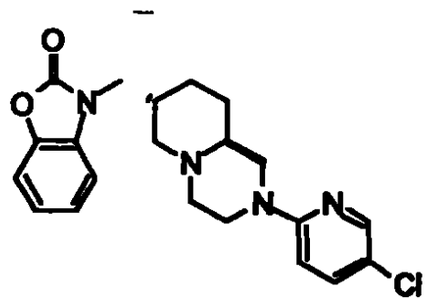
2-(6-Fluoropirimidin-2-il) pf 170-171 C HRMS calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O_2$ 383 1758 encontrado 383 1809

EJEMPLO 38c

2-(6-cloropiridazin-3-il) pf 178 C (dec) HRMS calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O_2$ 383 1758 encontrado 383 1809

EJEMPLO 39

3-[(7R 9aS)-2-(5-Cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2 -a]-pirazin-7-ilmetil]-3H-benzoxazol-2-ona

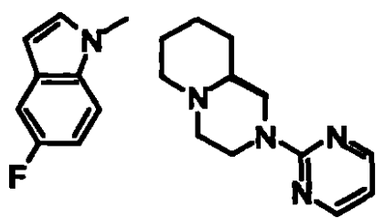


El compuesto fue sintetizado según la Preparación 11 de 3-[(7r 9as)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazin-7-ilmetil]-3H-benzoxazol-2-ona (Preparación 12) y 2 6-dicloropiridina pf (-HCl) 247 248 C HRMS calculado para $C_{13}H_{23}ClN_4O_2$ 398 1510 encontrado 398 1484

100

EJEMPLO 40

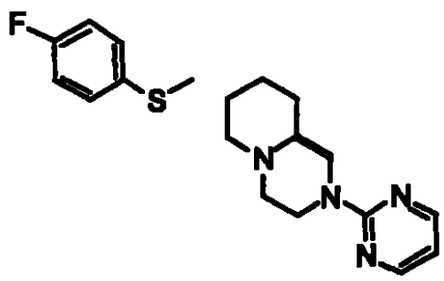
(7RS 9aSR)-7-(5-Fluoroindol-1-ilmetil)-2-(Pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue sintetizado según el Ejemplo 9 de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 3) y fluoroindol pf (-HCl) 70-72 C HRMS calculado para $C_{21}H_{25}FN_5$ (MH+) 366 20094 encontrado 366 2104

EJEMPLO 41

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenilsulfanil)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

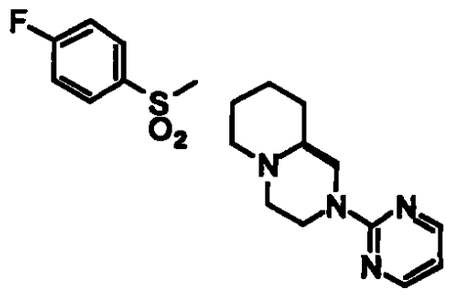


101

El compuesto fue preparado según el Ejemplo 1 de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(2-pirimidin)-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 3) y 4-fluorotiofenol pf (-HCl) 99-101 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_4S$ 358 1627 encontrado 358 1683

EJEMPLO 42

(7RS 9ASR)-7-(4-Fluorofenilsulfonil)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



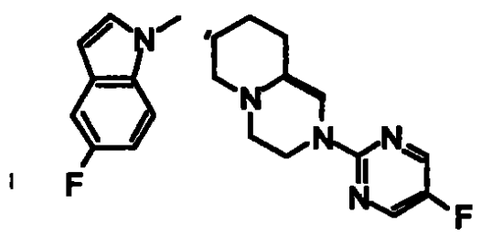
Una solución de 0 50 g (1 40 mmol) de (7RS 9aSR)-7-fluorofenilsulfanil)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo 41) y 1 13 g (5 59 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico en 30 mL de cloroformo fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas La solución fue particionada con 1M de hidróxido de sodio las capas fueron

102

separadas la fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 67 33 cloroformo metanol rindió 0 18 g (33%) del compuesto pf (-HCl) 155-157 C HRMS calculado para $c_{19}H_{23}FN_4O_2S$ 390 1526 encontrado 390 1483

EJEMPLO 43

(7RS 9aS)-7-(5-Fluoroindol-1-il)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 6 0 g (22 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-hidrometil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 3 41 mL (24 4 mmol) de trietilamina en 225 mL de cloruro de metileno fue enfriada hasta 0 C y tratada con 1 80 mL (23 3 mmol) de metanosulfonilo en 75 mL de cloruro de metileno Después de agitar durante 1 hora se agregó agua y el pH se ajustó a 12 con hidróxido de sodio al 15% Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con cloruro de

metileno La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 7 73 g (100%) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(metanosulfoniloxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 8 41 g (62 mmol) de 5-fluoroindol en 250 mL de DMF fue tratada con 2 46 g (mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) y la mezcla agitada a 50 C durante 1 5 h El calentamiento fue detenido temporalmente se agregó 7 73 g (22 2 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(metanosulfoniloxi9metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 250 mL de DMF y la mezcla fue agitada a 100 C durante 2 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente diluida con agua acidificada hasta pH 2 con 6M de ácido hidroclórico y lavada con acetato de etilo La fase acuosa fue basificada a pH 12 con hidróxido de amonio concentrado y extraida con acetato de etilo (3x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice con acetato de etilo rindió 3 09 g (36%) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(5-fluoroindol-1-il)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

104

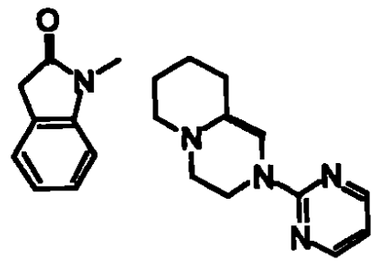
Una solución de 3 0 g (7 75 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(5-fluoroindol-1-il) metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 200 mL de 70 30 ácido trifluoroacético agua fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora La mezcla fue concentrada al vacio basificada con hidróxido de sodio al 15% y extraída con acetato de etilo (2x) Los orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio) filtrados y evaporados para rendir 2 0 g (90%) de (7R 9aS)-7-(5-fluoroindol-1-il)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una mezcla de 2 20 g (7 67 mmol) de (7R 9aS)-7-(5-fluoroindol-1-il)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 1 02 g (7 67 mmol) de 2-cloro-5-fluoropirimidina y 1 95 g (18 4 mmol) de carbonato de sodio en 100 mL de agua fue agitada a 95 C durante 72 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente extraída con cloroformo (3x) la fase orgánica combinada fue lavada con salmuera secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 1 17 g (40%) del compuesto pf (-HCl) 180-182 C HRMS calculado para $C_{21}H_{23}F_2N_5$ 383 1922 encontrado 383 1924

105

EJEMPLO 44

1-[(7R 9aS)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-1 3-dihidro-indol-2-ona



Una solución de 6 0 g (22 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 3 41 mL (24 mmol) de trietilamina en 225 mL de cloruro de metileno seco fue enfriada hasta 0 C y tratada con 1 80 mL (23 3 mmol) de cloruro de metansulfonilo en 75 mL de cloruro de metileno Después de agitar 1h se agregó agua y el pH se ajusto a 12 con hidróxido de sodio al 15% Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraida con cloruro de metileno La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 7 73 g (100%) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(metanosulfoniloxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

106

106

Una solución de 2 75 g (10 7 mmol) de oxındol en 85 mL de DMF fue tratada con 0 82 g (21 mmol) de hidruro de sodıo (dıspersión de aceıte al 60%) y la mezcla agıtada a 50 C durante 1 5 h El calentamıento fue detenıdo temporalmente 2 56 g (7 38 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(metanosulfonıloxi)metıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pırazina en 85 mL de DMF fue agregada y la mezcla fue agitada a 100 C durante 2 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambıente dilutda con agua acidificada a pH 2 con 6M de ácido hidroclórico y lavada con acetato de etilo La fase acuosa fue basificada a pH 12 con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etılo (3x) La fase orgánica combınada fue secada (sulfato de magnesıo) fıltrada y evaporada La purıfıcación mediante cromatografıa instantánea de gel de sılıce con acetato de etilo rındıó 0 677 g (24%) de 1-[(7R 9aS)-2-BOC-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2-a]pirazın-7-ılmetil)]-1 3-dihidro-indol-2-ona

Una solución de 0 53 g (1 38 mmol) de 1-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetıl]-1 3-dıhidro-indol-2-ona en 10 mL de cloroformo fue tratada con HCl(g) de exceso en éter etílico y agitada a temperatura ambıente durante 1 hora El solvente fue

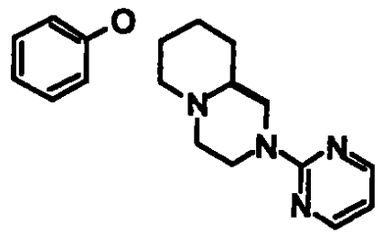
107

evaporado para rendir 0 49 g (100%) de dihidrocloruro de 1-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-1 3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla de 0 49 g (1 38 mmol)de hidrocloruro de 1-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-1 3-dihidro-indol-2-ona 0 157 g (1 37 mmol) de 2-cloropirimidina y 0 64 g (6 02 mmol) de carbonato de sodio en 20 mL de agua fue agitada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente extraida con cloroformo (3x) la fase orgánica combinada fue lavada con salmuera secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice con 95 5 acetato de etilo metanol rindió 0 181 g (30%) del compuesto pf (-HCl) 174-176 C HRMs calculado para $C_{21}H_{25}N_5O$ 369 2059 encontrado 363 20032

EJEMPLO 45

(7RS 9aSR)-7-Fenoxi-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 0 600 g (3 03 mmol9 de (9aSR)-7-(etilenodioxi9-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Compemolle F Slaeh M A Toppet S Hoomaert G *J Org Chem* 1991 56 5192) 0 35 g (3 0 mmol) de 2-cloropirimıdına y 0 77 g (7 3 mmol) de carbonato de sodio en 6 mL de agua fue sometida a reflujo durante 21 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambiente extraída con cloruro de metileno (3x) la fase orgánica combınada fue lavada con agua y salmuera secada (sulfato de magnesıo) filtrada y evaporada La purificación por fıltración a través de un tapón de 30 g de gel de sílice instantáneo con 95 5 acetato de etilo etanol rindió 0 624 g (75%) de (9aSR)-7-(etilenodioxi-2-(pırımidin-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pyrido[1 2-a]pirazina pf (base) 121-122 C Anal calculado para $C_{14}H_{20}N_4O_2$ C 60 85 H 7 29 N 20 27 encontrado C 60 84 H 7 26 N 20 42

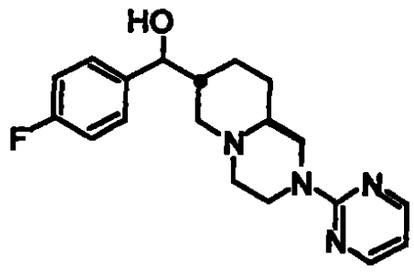
Una solución de 0 60 g (2 2 mmol) de (9aSR)-7-(etilenodioxi)-2-(pırimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirimidina fue disuelta en 8 mL

de 6M de HCl y sometida a reflujo durante 3 horas La solución fue enfriada a temperatura ambiente el solvente fue evaporado el residuo disuelto en cloruro de metileno mezclado con carbonato de potasio acuoso las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con cloruro de metileno (2x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La filtración a través de un tapón de gel de sílice instantáneo con 95 5 acetato de etilo etanol rindió 0 205 g (41%) de un derivado de 7-ceto El derivado 7-ceto fue disuelto en 10 mL de metanol y tratado con 0 33 g (0 88 mmol) de borohidruro de sodio al 10% sobre alúmina Después de agitar durante 1 hora la mezcla fue filtrada y evaporada para rendir 0 156 g (75%) de derivado crudo 7-hidroxi El derivado crudo 7-hidroxi 0 094 g (1 0 mmol) de fenol y 0 209 g (0 799 mmol) de trifenilfosfina fueron disueltos en 1 4 mL de THF seco La mezcla fue tratada con 0 13 mL (0 80 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 24 horas La mezcla fue diluida con éter etílico extraída con 0 1M de HCl (3x) la fase acuosa combinada fue lavada con éter etílico (2x) basificada con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etilo (3x) Las capas combinadas de acetato de etilo fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La

purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 0 036 g (17%) del compuesto pf (base) 147-148 C HRMS calculado para $C_{16}H_{22}N_4O$ 310 1794 encontrado 310 1819

EJEMPLO 46

(4-Fluoro)fenil-[(7RS 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]-metanol



Un matraz de 3 cuellos secado por llama fue fijado a una trampa blanqueadora y cargado con 20 mL de cloruro de metileno y 0 77 mL (1 1 mmol) de cloruro de oxalilo La solución fue enfriada hasta -78 C y DMSO anhidroso (1 38 mL 1 93 mmol) fue agregado por goteo a una tasa que mantuviera la temperatura interna en o por debajo de -50 C Una solución de cloruro de metileno de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (2 5 g 9 1 mmol) fue agregada

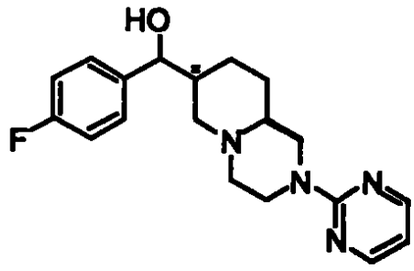
seguida por la adición lenta de 5 2 mL (37 mmol) de trietilamina Después de calentar hasta temperatura ambiente se agrego 40 mL de agua las capas fueron separadas y la fase acuosa extraída con cloruro de metileno (4x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada para rendir 2 24 g (90%) de aldehido ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24 0 28 5 43 5 48 8 49 0 66 4 54 7 60 3 109 9 167 7 161 3 202 3 HRMS calculado para $C_{13}H_{16}N_4O$ 246 14481 encontrado 246 1484

Una solución de aldehido crudo (0 44 g 1 6 mmol) en 45 mL de THF seco fue enfriada hasta -10 C y tratada con 8 8 mL (18 mmol 2M en THF) de bromuro de 4-fluorofenil-magnesio La solución fue dejada calentar hasta temperatura ambiente y se agregaron cuidadosamente 10 mL de agua helada seguido por 100 mL de cloruro de amonio saturado La fase acuosa fue extraída con éter etílico (1x) secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice con cloruro de metileno metanol hidróxido de amonio concentrado 12 1 0 04 rindió 0 037 g (6 7%) del compuesto ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 26 1 28 8 43 2 43 3 46 1 48 8 54 8 57 8 58 0 60 9 76 4 109 9 115 09 115 38 127 96 126 09 138 7 157 7 160 6

161 4 163 4 HRMS calculado para $C_{19}H_{24}FN_4O$ (MH+) 343 1934 encontrado 343 1938

EJEMPLO 47

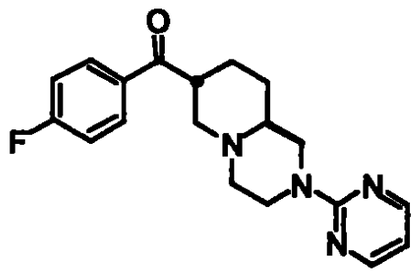
(4-Fluoro)fenil-[(7SR 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]metanol



El compuesto fue preparado según el Ejemplo 46 iniciando con (7SR 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina HRMS calculado para $C_{19}H_{24}FN_4O$ (MH+) 343 193 encontrado 343 1934

EJEMPLO 48

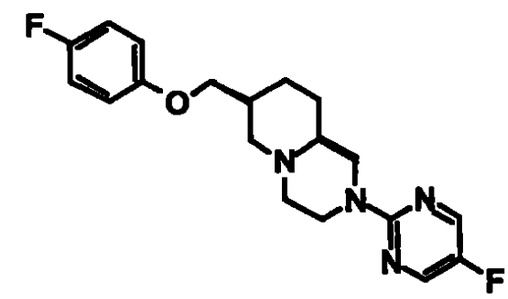
(4-Fluoro)fenil-[(7RS 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]-metanona



El compuesto fue preparado según el paso de oxidación de cloruro de oxalilo/DMSO de Ejemplo 46 iniciando con (4-fluoro)fenil-[(7RS 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-]-metanol (Ejemplo 46) ^{13}C NMR ($CDCL_3$) δ 27 3 28 3 48 6 54 1 56 7 599 9 110 1 115 77 116 05 131 20 131 32 132 4 158 0 161 1 163 4 166 7 HRMS calculado para $C_{19}H_{21}FN_4O$ 340 16699 encontrado 340 1539

EJEMPLO 49

(7S 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



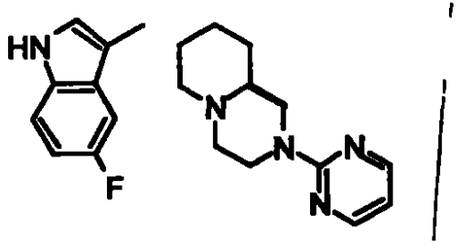
114

Una solución de 0 82 g (3 08 mmol) de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 13) 0 52 g (4 62 mmol) de 4-fluorofenol 0 97 g (3 70 mmol) de trifenilfosfina en THF seco fue tratada con 0 64 g (3 70 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 72 horas El solvente fue evaporado el residuo disuelto en 50 50 acetato de etilo éter etílico y tratado con HCl(g) en éter etílico hasta que la precipitación terminó El sólido fue recolectado por filtración disuelto en cloroformo se agrego 1 M de hidróxido de sodio y las capas fueron separadas La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 90 10 hexano acetato de etilo rindió 0 49 g (44%) del compuesto pf (-HCl)225-228 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 24 8 25 2 33 8 44 3 49 7 54 8 56 6 61 0 69 5 115 48 115 53 115 59 115 83 144 97 145 26 149 85 153 15 155 42 155 54 158 69 158 74 HRMS calculado para $C_{19}H_{23}F_2N_4O$ 360 117777762 encontrado 360 1752

115

EJEMPLO 50

(7RS 9aSR)-7-(5-Fluoro-1H-ındol-3-ıl)metıl-2-(pırımidin-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2-a]pirazina



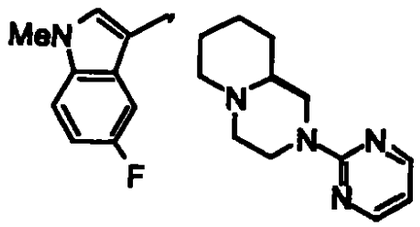
Una Solución de 2 22 g (8 1 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetıl-2-(2-pirimıdinıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazina (Preparación 3) y trıetılamına (1 34 mL 9 7 mmol) en 15 mL de cloruro de metıleno fue enfrıada hasta 0 C y tratada con una solución de 0 64 mL (8 3 mmol)de cloruro de metanosulfonilo en 7 mL de cloruro de metileno La solución fue agıtada a 0 C durante 1 hora y dejada calentar a temperatura ambiente Se agregó agua (30 mL) y se ajustó el PH a 9 5 con 2M de hidróxido de sodıo Las capas fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (30 mL) La fase orgánica combınada fue secada (sulfato de sodio) fıltrada y evaporada para rendir 2 05 g (78%) de mesılato

116

Un matraz secado por llama se cargó con 0 2 g (1 5 mmol) de 5-fluoroindol 8 mL de benzeno y 0 49 mL (1 5 mmol) de bromuro de etil-magnesio (3M en THG)g Bajo agitación vigorosa se agregó el anterior mesilato (0 53 g 1 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas Se agregó agua (15 mL) acetato de etilo (10 mL) y bicarbonato de sodio saturado y las capas fueron separadas La fase orgánica se seco (sulfato de sodio) filtró y evaporó La purificación inicial mediante cromatografia instantánea de gel de silice con acetato de etilo metanol 95 5 seguida de una segunda purificación por cromatografia de gel de silice con 30 70 2 acetato de etilo hexano metanol produjeron 80 mg de compuesto ^{13}c NMR ($CDCl_3$) δ 29 5 30 2 30 8 37 1, 43 6 49 1 54 8 60 9 103 8 104 1 109 0 109 4 109 8 110 7 110 9 114 4 114 5 123 7 132 6 156 1 157 7 159 2 161 5 HRMS calculado para $C_{12}H_{24}FN_5$ 365 2011 encontrado 365 1985

EJEMPLO 51

(7RS 9ASR)-7-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

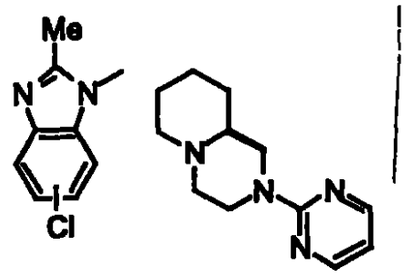


Un matraz secado por llama fue cargado con 1 103 g (0 28 mmol) de (7RS 9aSR)-7-(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo 50) DMF anhidroso (1 mL) y 12 mg (0 30 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) La suspensión fue tratada con 0 019 mL (0 31 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla fue calentada a 50 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente concentrada al vacío y diluida con cloruro de metileno (25 mL) y agua (25 mL) y las capas fueron separadas La fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada hasta un residuo sólido El sólido fue lavado con acetato de etilo (2x) el acetato de etilo fue evaporado para rendir 50 mg del compuesto ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1 00-1 31 (m 3H) 1 64-2 23 (m 6H) 2 54-3 1 (m 5H) 3 69 (s 3H) 4 51-4 56 (m 2H) 6 43 (d J = 1 Hz 2H) TLC Rf 0 81 (90 10 1 cloruro de metileno metanol hidróxido de amonio)

118

EJEMPLO 52

(7RS 9aSR)-7-(5-Cloro-2-metil-benzoimidazol-1-il)metil-2(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



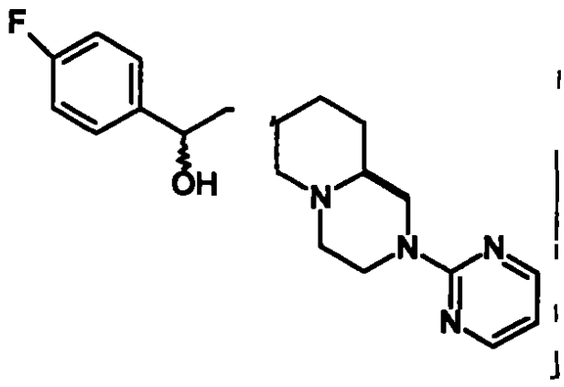
Una solución de 2 22 g (8 1 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 3) y trietilamina (1 34 mL 9 7 mmol) en 15 mL de cloruro de metileno fue enfriada hasta 0 C y tratada con una solución de 0 64 mL (8 3 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 7 mL de cloruro de metileno La solución fue agitada a 0 C durante 1 hora y luego dejada calentar hasta temperatura ambiente Se agregó agua y el pH se ajustó a 9 5 con 2M de hidróxido de sodio Las capas fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (30 mL) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada para rendir 2 05 g (78%) de mesilato

119

Un matraz secado por llama fue cargado con 0 11 g (0 67 mmol) de 5-cloro-2-metilbenzimidazol 3 mL de DMF seco y 29 mg (0 74 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) La solución se calentó a 50 C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente Se agrego el mesilato anterior (0 20 g 0 61 mmol) y la mezcla fue calentada a 100 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada al vacio Se agregaron acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL) las capas fueron separadas y la fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con acetato de etilo rindió 130 mg de una mezcla de los compuestos ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1 2(m 2H) 1 9(m 5H) 2 2(m 2H) 2 5(s 3H) 2 75(m 2H) 2 95(m 1H) 3 85(m 2H) 4 55(m 2H) 6 45 (dd J = 1 Hz 1H) 7 1 (s 1H) 7 2(m 1H) 7 4(m 1H) 8 25 (d J = 1 Hz 2H) TLC Rf 0 32 (90 10 cloruro de metileno metanol) HRMS calculado para $C_{21}H_{25}ClN_5$ 396 1829 encontrado 396 1809

EJEMPLO 53

1-(4-Fluorofenil)-2-[(7RS 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]-etanol



Una solución de 2 2 g (8 1 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroxiimetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro[1 2-a]pirazina y 1 3 mL (9 7 mmol) de trietilamina en 15 mL de cloruro de metileno a 0 C fue tratada con una solución de 0 64 mL (8 3 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 7 mL de cloruro de metileno y la solución fue agitada durante 1 hora Se agrego agua (30 mL) y el pH se ajustó a 9 5 con 2M de hidróxido de sodio Las capas fueron separadas la fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno (30 mL) la fase orgánica combinada fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada para rendir 2 05 g (78%) de mesilato

El anterior mesilato (2 05 g 6 mmol) fue disuelto en 50 mL de DMF seco se agrego 0 31 g (6 mmol) de cianuro de sodio y la mezcla se calentó a 110 C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas La reacción fue enfriada a temperatura ambiente se agregó 1 mL de solución de

121

carbonato de sodio saturado El solvente fue removido al vacio el residuo fue recolectado en acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL) y las capas fueron separadas La capa orgánica fue lavada con carbonato de sodio saturado (2x) secada (sulfato de sodio) y evaporada para rendir 1 4 g (91%) de nitrilo HRMS calculado para $C_{14}H_{19}N_5$ 257 1640 encontrado 257 1630

Un matraz secado por llama conteniendo 0 350 g (1 36 mmol) del anterior nitrilo fue cargado con 1 8 mL (1 8 mmol) de 1M hidruro de diisobutilaluminio La solución fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente luego agitada a 50 C durante 1 hora La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se agrego 2M de ácido hidroclórico lentamente hasta que la evolución del gas cesó El pH se ajustó a 8 con 2M de hidróxido de sodio y la mezcla fue diluida con 50 mL de éter etílico y 50 mL de agua Las capas fueron separadas la fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice con 18 1 0 04 cloruro de metileno metanol hidróxido de amonio concentrado rindió 31 mg (9%) de aldehido

122

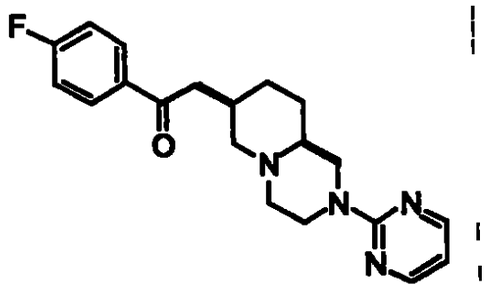
122

Un matraz secado por llama conteniendo 30 mg (9 10 mmol) del anterior aldehido en 1 mL de THF seco fue enfriado hasta -10 C y se agregó 0 075 mL (0 15 mmol) de bromuro de 4-fluorofenil-magnesio (2M en THF) La reacción fue dejada calentar hasta temperatura ambiente y agitada durante 1 hora Se agregaron agua (1 mL) cloruro de amonio saturado (1mL) y éter etílico (5 mL) y las capas fueron separadas La fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La purificación por cromatografia instantánea de gel de sílice con 24 1 0 04 cloruro de metileno metanol hidróxido de amonio concentrado rindió 11 mg (39%) del compuesto ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δδ 0 97-1 05 (m 1H) 1 23-1-61 (m 2H) 1 64-1 86 (m 6H) 2 14-2 23 (m 1H) 2 54-2 78 (m 1H) 2 81-3 02 (m 3H) 4 49-4 61 (m 2H) 4 77-4 71 (m 1H) 6 45 (t J=1 Hz 1H) 6 97-7 03 (m 2H) 7 25-7 32 (m 2H) 8 27 (d J=1 2H) HRMS calculado para $C_{20}H_{25}FN_4O$ 356 2012 encontrado 356 2009

EJEMPLO 54

1-(4-Fluorofenil)-2-[(7SR 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]etanona

123



Una solución de 36 1 g (117 mmol) de (7SR 9aSR)-7-(metanesulfoniloxi)metil-2-(piridim-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2 -a]pırazina (preparada según la Patente U S 5 122 525) y 6 01 g (122 mmol) de cıanuro de sodio en 500 mL de DMF seco fue calentada a 110 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente se agrego 10 mL de bicarbonato de sodio saturático y la mezcla se concentró al vacío Se agregaron agua (1000 mL) y acetato de etılo (1000 mL) al residuo sólido el pH fue ajustado a 11 y las capas fueron separadas La fase orgánica fue lavada con agua (2x) secada (sulfato de sodıo) filtrada y evaporada La recristalización a partir de acetato de etilo - hexano rindió 14 5 g de [(7Sr 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-[1 2-a]pirazin-7-il]acetonitrilo ^{13}C NMR ($CDCl_3$) d 19 5 24 1 26 9 31 3 33 1 43 6 48 9 54 5 109 8 119 8 157 7 161 4

124

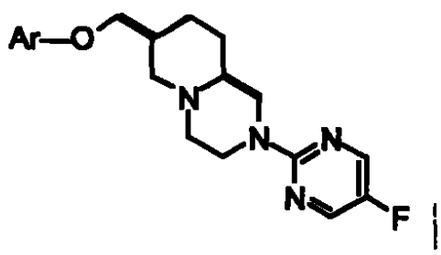
Una solución de 0 200 g (0 78 mmol) de [(7SR 9aDR)-2-8pırimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazın-7-il]acetonitrilo en 4mL de THF seco fue tratada con 4 3 mg (0 03 mmol) de bromuro cuproso y 0 85 mL (0 85 mmol) de bromuro de 4-fluorofenıl-magnesio (1M en THF) y la mezcla fue sometida a reflujo durante 48 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambiente se agrego cuidadosamente 0 75 mL de agua seguido por 3 5 mL de ácıdo sulfúrico al 15%

La mezcla fue sometida a reflujo durante 24 h La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y s agregó carbonato de sodıo al 10% hasta que la evolución del gas terminó Se agregó éter etílico (10 mL) las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con éter etílico (2x 10 mL) Los orgánıcos combinados fueron secados (sulfato de sodio) filtrados y evaporados La purificación mediante cromatografıa instantánea de gel de sılıce con acetato de etilo hexano metanol hıdróxido de amonio (1 1 0 01 0 01) rindió 30 mg del compuesto ^{13}C NMR ($CDLl_3$) d25 1 28 3 29 9 40 2 43 7 49 1 54 8 59 1 61 1 109 7 115 4 115 7 130 8 130 9 134 0 157 7 161 5 164 0 167 4 HRMS calculado para $C_{20}H_{23}FN_4O$ 354 1856 encontrado 354 1847

125

EJEMPLO 55

(7s 0As)-7-(fenoxi substituido)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazinas



Los compuestos de la formula anterior fueron preparados según el Ejemplo 49 utilizando (7S 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 13) y el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada con cromatografia instantánea de gel de silice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano como el solvente de elución La configuración estereoquimica el substituyente 7-(fenoxi substituido)metilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS son mostrados

Ejemplo 55a

126

(7S 9aS)-7-(4-Fluoro-2-metil-fenoxi)metilo pf 237-243 C HRMS calculado para $C_{20}H_{24}F_2N_4O$ 374 1913 Encontrado para 374 1874

Ejemplo 55b

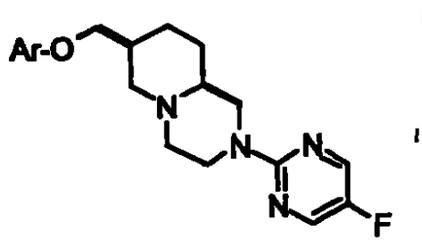
(7S 9aS)-7-(3-Ciano-fenoxi)metilo pf 209-211 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}FN_5O$ (MH+) 368 1887 encontrado 368 1884

Ejemplo 55c

(7S 9aS)-7-(3-(Carbometoxi)metil-fenoxi)metilo- pf 158-161 C calculado para $C_{22}H_{28}FN_4O_3$ (MH+) 415 2139 encontrado 415 2123

EJEMPLO 56

(7S 9aS)-7-(fenoxi-substituido)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas



Los siguientes compuestos fueron preparados según el Ejemplo 8 a partir de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-

fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-[1 2-a]pirazina (Preparación 13) y el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografia instantánea de gel de silice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano ó mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración estereoquímica el substituyente 7-(fenoxi substituido)metilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS son mostrados

EJEMPLO 56a

(7s 9As)-7-(4-Fluoro-2-triflurometilfenoxi)metilo pf 205-206 C HRMS calculado para $C_{20}H_{21}F_5N_4O$ 428 1636 encontrado 428 1633

EJEMPLO 56b

(7s 9As)-7-(2-Bromo-4-fluorofenoxi)metilo pf 228-230 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}Br_2N_4O$ 438 0867 encontrado 438 0862

EJEMPLO56c

(7s 9aS)-7-(2-Carbometoxi-4-fluorofenoxi)metilo pf 204-205 C HRMS calculado para $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$ 418 18836

128

EJEMPLO 56d

(7S 9aS)-7-(3 4-Difluorofenoxı)metilo- pf 226-227 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_4O$ 378 1667 encontrado 378 1640

EJEMPLO 56e

(7S 9aS)-7-(3 5-Diflorofenoxi)metilo- pf 208-211 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_4O$ 378 1667 encontrado 378 1703

EJEMPLO 56f

(7S 9aS)-7-(3-Trıfluorometoxifenoxi)metilo- pf 180-184 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_4N_4O_2$ (MH+) 427 1757 encontrado 427 1776

EJEMPLO 56g

(7S 9aSR)-7-(4-Trifluorometılfenoxı)metilo- pf 188-193 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_4N_4O$ (MH+) 411 1803 encontrado 411 1803

EJEMPLO 56h

(7S 9aS)-7-(3-Metoxifenoxi)metilo pf 229-103 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}FN_4O_2$ (MH+) 373 2040 encontrado 373 2051

EJEMPLO 56ı

129

(7S 9aS)-7-(4-metoxıfenoxi)metılo- pf 220-224 C HRMs calculado para $C_{20}H_{23}FN_4O_2$ (MH+) 373 2040 encontrado 373 2055

EJEMPLO 56j

(7S 9aS)-7-(4-Etilfenoxi)metilo pf 227-229 C HRMS calculado para c $C_{21}H_{23}FN_4O$ (MH+) 371 2247 encontrado 371 2228

EJEMPLO 56k

(7S 9aS)-7-(2 4-difluorofenoxi)metilo- pf 222-224 C HRMs calculado para $C_{19}H_{23}F_3N_4O$ (MH+) 379 1746 encontrado 379 1759

EJEMPLO 56l

(7S 9aS)-7-(4-Carboextoxi-fenoxi)metilo- pf 230-232 C HRMS calculado para $C_{22}H_{28}FN_4O_3$ (MH+) 415 2145 encontrado 415 2130

EJEMPLO 56m

(7S 9aS)-7-(4-Bromo-2-metoxi-fenoxi)metilo- pf 214-216 C HRMS calculado para $C_{20}H_{25}BrFN_4O_2$ (MH+) 451 1145 encontrado 451 1108

130

130

EJEMPLO 56n

(7S 9aS)-7-(3 4 5-Trifluoro-fenoxi)metilo- pf 188-191 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}F_4N_4O$ (MH+) 397 1651 encontrado 397 1667

EJEMPLO 56o

(7S 9aS)-7-(3-Nitro-fenoxi)metilo- pf 114-119 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_5O_3$ (MH+) 388 1785 encontrado 388 1799

EJEMPLO 56p

(7S 9aS)-7-(3-Acetamido-fenoxi)metilo- pf 162-165 C HRMS calculado para $C_{21}H_{27}FN_5O_2$ (MH+) 400 2149 encontrado 400 2131

EJEMPLO 56q

(7S 9aS)-7-(3-Trifluorometil-fenoxi)metilo- pf 200-202 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_4N_4O$ (MH+) 411 1806 encontrado 411 1781

EJEMPLO 56r

(7S 9aS)-7-(3-carboximetoxi)metilo- pf 25-226 C HRMS calculado para $C_{10}H_{25}FN_4O_3$ (MH+) 1989 encontrado 401 1989

131

EJEMPLO 56s

(7s 9aS)-7-(3-Morfolino)-fenoxi)metilo- pf 233-236 C HRMS calculado para $C_{23}H_{31}FN_5O_2$ (MH+) 428 2462 encontrado 428 2477

EJEMPLO 56t

(7S 9aS)-7-(3-(1 1-Dimetil)etl-fenoxi)metil- pf 252-254 C HRMS calculado para $C_{23}H_{32}FN_4O$ (MH+) 399 2560 encontrado 399 2528

EJEMPLO 56u

(7S 9aS)-7-(4-Fluoro-2-propil-fenoxi)metilo- pf 165-170 C HRMS calculado para $C_{22}H_{29}F_2N_4O$ 402 2225 encontrado 402 2183

EJEMPLO 56v

(7S 9aS)-7-(3-Metil-fenoxi)metilo- pf 90-92 C HRMS calculado para $C_{20}H_{26}FN_4O$ (MH+) 357 2092 encontrado 357 2088

EJEMPLO 56w

(7S 9aS)-7-(3-Dimetilamino-fenoxi)metilo- pf 216-220 C (dec) HRMS calculado para $C_{21}H_{29}FN_5O$ (MH+) 386 2356 encontrado 386 2368

132

EJEMPLO 56x

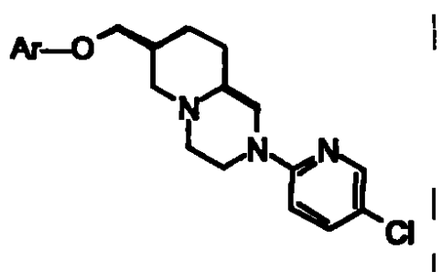
(7S 9aS)-7-(2-Metoxi-3-(1-metil)etil-fenoxi)metilo- pf 221-223 C (dec) HRMS calculado para $C_{23}H_{32}FN_4O_2$ (MH+) 415 2505 encontrado 415-2467

EJEMPLO 56y

(7S 9aS)-7-(4-Acetamido-fenoxi)metilo- pf 220-223 C HRMs calculado para $C_{21}H_{27}FN_5O_2$ (MH+) 400 2143 encontrado 400 2136

EJEMPLO 57

(7S 9aS)-7-(fenoxi substituido)metil-2-(5-cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas



Los compuestos de la formula anterior fueron preparados según el Ejemplo 8 a partir de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 14) y el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografia de gel de silice utilizando mezclas

de acetato de etilo y hexano ó mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración estereoquímica el substituyente 7-(fenoxi substituido)metilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS son mostrados

EJEMPLO 57a

(7S 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metilo- pf 244-249 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}ClFN_3O$ 375 1508 encontrado 375 1490

EJEMPLO 57 b

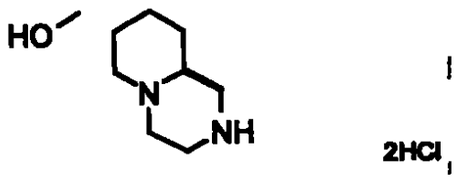
(7S 9aS)-7-(3 5-Difluorofenoxi)metilo- pf 230-233 C HRMS calculado para $C_{20}H_{22}ClFN_3O$ 375 1508 encontrado 375 1490

EJEMPLO 57b

(7S 9aS)-7-(3 5-Difluorofenoxi)metilo pf 230-233 C HRMS calculado para $C_{20}H_{22}ClF_2N_3O$ 393 1389

PREPARACION 1

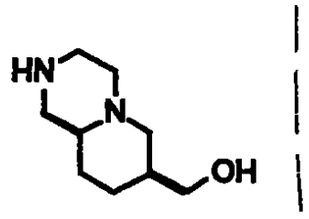
(7R 9aS)-7-Hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro[1 2 a]pirazina -2HCl



Una solución de 4 0 g (15 mmol) (7R 9aS)-2-BOC-Hidroxımetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazina (WO 93/25552) en 40 mL de cloroformo fue tratada con HCl de exceso en éter Después de agitar durante 1 hora el solvente fue evaporada para rendir 3 1 g (86%) de la sal de dıhidrocloruro hıgroscópıco la cual fue utilizada sın purıfıcación adicional en reacciones subsecuentes ^{13}C NMR (-2HCl d-6 DMSO) δ 26 9 28 8 30 5 44 9 50 6 54 7 59 0 61 1 64 5-HRMS calculado para $C_9H_{19}N_2O$ 170 1419 encontrado 170 1414

PREPARACION 2

(7S 9AS)-7-Hıdroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına



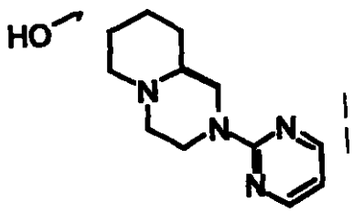
Una solución de 5 84 g (21 6 mmol9 de (7S 9aS)-N-BOC-7-hıdroxımetıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) en 140 mL de ácido trıfluoroacetico y 60 mL de agua fue agitada a temperatura

135

ambiente durante 16 horas La mezcla fue concentrada y el residuo disuelto en agua La fase acuosa fue saturada con carbonato de sodio sólido y extraída con cloroformo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir 3 39 g (92%) del compuesto Este material fue utilizado sin purificación adicional para reacciones subsecuentes ^{13}C NMR (base d-6 DMSO) δ 24 8 25 1 36 0 45 7 51 9 56 1 56 7 62 0 62 7

PREPARACION 3

(7RS 9aSR)-7-Hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

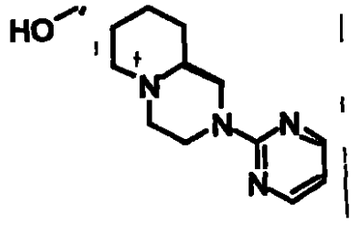


Una mezcla de 4 5 g (26 mmol)de (7SR 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 326 874) 3 0 g (26 mmol) de 2-cloropirimidina y 6 7 g (63 mmol) de carbonato de sodio en 100 mL de agua es calentada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente extraída con

cloruro de metileno (3x) las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera secadas filtradas y evaporadas para rendir 4 68 g (72%) del compuesto el cual fue utilizado sin purificación en reacciones subsecuentes

PREPARACION 4

(7R 9aS)-7-Hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-(pirimidin-2-il)-1H-pirido[1 2-a]pirazina

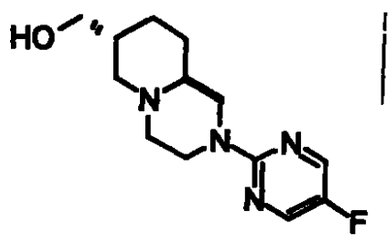


Una mezcla de 2 52 g (14 8 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 1) 1 70 g (14 8 mmol) de 2-cloropirimidina y 0 91 g (65 2 mmol) de carbonato de sodio en 150 mL de agua fue calentada a 90 C durante 16 horas luego enfriada y extraida con cloroformo (3x) La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada par rendir 3 25 g (89%) del compuesto el cual fue utilizado sin purificación en reacciones subsecuentes

137

PREPARACION 5

(7R 9aS)-7-Hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2 -a]pirazina

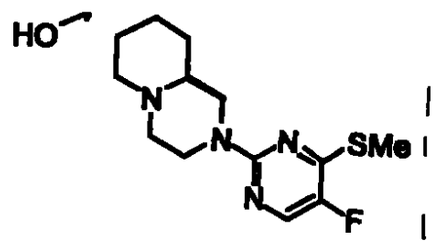


Una solución de 4 41 g (18 2 mmol)dihidrocloruro de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 1) 3 78 g (28 5 mmol) de 2-cloro-5-fluoropirimidina (B Baasner E Klauke *J Fluroine Chem* 1989 *45* 417-430) y 9 07 g (85 6 mmol) de carbonato de sodio en 180 mL de agua fue calentada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente extraída con cloroformo (2x) secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice utilizando 95 5 cloroformo metanol rindió 5 56 g (81%) del compuesto pf 148-149 5 C ^{13}C NMR ($CDCL_3$) δ 26 8 29 0 39 1 44 2 49 7 54 8 58 7 60 8 66 2 145 0 145 3 149 9 153 2 158 7 Anal calculado para $C_{13}H_{19}FN_4O$ C 58 63 H 7 19 N 21 04 encontrado C 58 36 H 7 18 N 20 87

138

PREPARACION 6

(7RS 9aSR)-7-Hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-(5-fluoro-4-tiometilpirimidin-2-il)-1H-pirido[1 2-a]pirazina

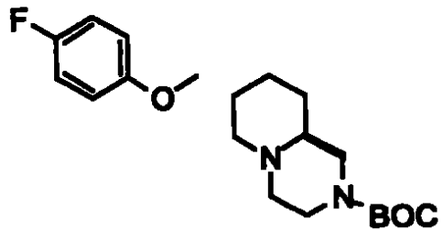


El compuesto fue sintetizado según la preparación 5 a partir de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 326 874) y 2-cloro-5-fluoro-4-tiometilpirimidina (Uchytilova V Holy A Cech D Gut J *Coll Czech Chem Commun* 1975 40 2347 Ueda T Fox J J *J Med Chem* 1963 *6* 697) y fue utilizado para subsecuentes reacciones sin purificación

PREPARACION 7

(7S 9aS)-2-BOC-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro[1 2-a]pirazina

139

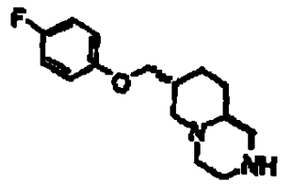


Una solución de 12 0 g (44 4 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-hidroxımetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pirazına (WO 93/25552) 7 47 g (66 7 mmol) de 4-fluorofenol 14 0 g 853 3 mmol) de trıfenilfosfina en 450 mL de THF fue tratada con 8 40 mL (53 3 mmol) de azodıcarboxilato de dıetilo y agitada a temperatura ambıente durante 16 horas La mezcla fue dilulda con acetato de etilo y tratada con HCl(g) en éter etílico hasta que la precipitación cesó El solvente fue evaporado y el residuo sólıdo fue repetidamente lavado con 1 1 acetato de etılo éter etílico El resıduo fue disuelto en cloroformo y lavado con NaOH al 15% La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendır 15 9 de cristales amarillos-blancos El producto crudo fue dısuelto en 1 1 hexano acetato de etilo y filtrado a través de un tapón de gel de sílıce para rendır 13 3 g (82%) del compuesto pf 90-92 C ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 26 9 28 4 28 8 54 8 58 7 60 8 71 6 79 7 115 33 115 44 115 58 115 89 154 6 155 1 155 6 158 8 Anal calculado para

$C_{20}H_{29}FN_2O_3$ C 65 91 H 8 02 N 7 69 encontrado C 65 90 H 8 06 N 7 77

PREPARACION 8

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxı)metıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2-a]pirazina



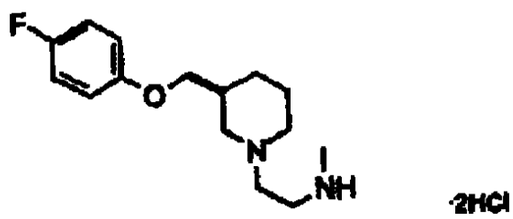
Una solución de 44 4 g (122 mmol) de (7R 9aS)-2-boc-7-(4-fluorofenoxı)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pırazina (Preparación 7) en 500 mL de ácıdo trıfluoro acético y 200 mL de agua fue agıtada a temperatura ambiente durante 16 horas La mezcla fue concentrada por evaporación el residuo dısuelto en agua basıficado con NaOH al 15% y extraído con acetato de etılo (2x) Las capas orgánicas fueron secadas (sulfato de magnesio) fıltradas y evaporadas para rendir 31 4 g (96%) de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxımetıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2-a]pirazina la cual fue apropıada para utılizar en reacciones subsecuentes La purıficación de una muestra de 0 40 g mediante cromatografıa ınstantánea

141

de gel de sílice eluyendo con 90 10 cloroformo metanol rindió 0 38 g de cristales incoloros pf (-2HCl) 200-201 C ^{13}c NMR (base $CDCl_3$) δ 27 2 29 1 36 3 45 9 51 9 56 0 59 1 62 5 71 7 115 4 (d J_{CF} = 8) 115 7 (d J_{CF} = 23) Hrms calculado para $c_{15}H_{21}FN_2O$ 264 16388 encontrado 264 1660

PREPARACION 9

(7S 9aR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina -2HCl



Una solución de 0 39 g (1 4 mmol) de (7S 9aR)-2- BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 0 24 g (2 2 mmol) de 4-fluorofenol y 0 45 g(1 7 mmol) de fosfina de trifenilo en 20 mL de THF seco fue tratada con 0 27 mL (1 7 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 16 horas La solución fue diluida con acetato de etilo y tratada con HCl(g) de exceso en éter etílico El solvente fue evaporado y el residuo blanco sólido fue lavado con 1 1 acetato de etilo éter etílico El sólido restante fue disuelto en

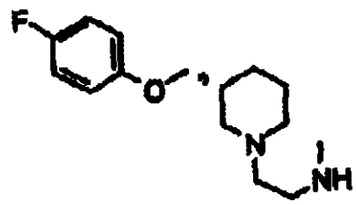
142

cloroformo y lavado con 1M de NaOH secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado para rendir 0 45 g de (7S 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro[1 2-a]pirazina

Una solución de 0 44 g (1 2 mmol) de (7S 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 25 mL de cloroformo fue tratada con HCl(g) de exceso en éter etílico y agitada a temperatura ambiente durante 2 horas El solvente fue evaporado para rendir 0 40 g del compuesto como la sal de hidrocloruro la cual fue utilizada para reacciones subsecuentes sin purificación

PREPARACION 10

(7R 9aR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 0 71 g (2 63 mmol) de (7R 9aR)-2-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-

143

a]pırazina 0 44 g (3 94 mmol) de 4-fluorofenol y 0 83 g (3 16 mmol) de trifenilfosfina en 25 mL de THF fue tratada con 0 50 mL (3 16 mmol) de azodicarboxilato de dıetılo y agıtada a temperatura ambıente durante 16 horas El solvente fue evaporado el residuo disuelto en acetato de etılo y lavado con 1M de NaOH (2x) La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purıfıcación mediante cromatografıa ınstantánea con 75 25 acetato de etilo hexano rindió 0 5 g de un sólido pegajoso Este materıal fue disuelto en cloroformo lavado con 1M de NaOH secado (sulfato de magnesıo) fıltrado y evaporado para rendır 0 20 g de (7R 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorofenoxı)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazına

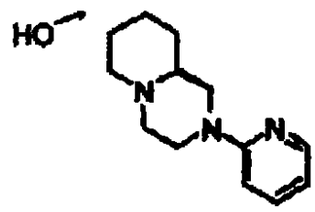
Una solución de 0 20 g (0 55 mmol) de (7R 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazına en 10 mL de ácido trıfluoroacetico y 3 mL de agua fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas La mezcla fue concentrada al vacıo y el resıduo se dıluyó en agua La solución fue ajustada a pH 12 con NaOH al 15% y extraída con acetato de etilo (2x) La fase orgánıca fue secada (sulfato de magnesio) fıltrada y evaporada para rendir 0 149 g del compuesto el cual fue

144

utilizado sin purificación adicional para reacciones subsecuentes

PREPARACION 11

(7RS 9aSR)-7-Hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-(piridin-2-il)-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de 1 0 g de (5 9 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) 4 6 g (29 mmol) de 2-bromopiridina 1 5 g (14 mmol) de carbonato de sodio y 50 mL de alcohol isoamilico fue sometida a reflujo durante 18 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente filtrada y concentrada al vacio El residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con carbonato de sodio saturado La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada y el producto crudo fue purificado mediante cromatografia instantánea sobre gel de silice eluyendo primero con cloroformo seguido por 95 5

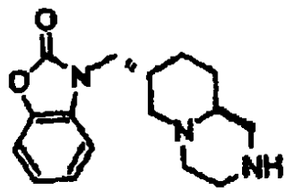
145

cloroformo metanol para rendir 0 61 g (42%) del compuesto

^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 8 29 0 39 0 45 1 50 7 54 8 58 7 60 8 66 0 107 1 113 3 137 5 147 9 159 3

PREPARACION 12

3-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazin-7-ilmetil]-3H-benzoxazol-ona



Una solución de 5 0 g (18 5 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 2 84 mL (20 4 mmol) de trietilamina en 200 mL de cloruro de metileno seco fue enfriada hasta 0 C y tratada con una solución de 1 50 mL (19 4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 75 mL de cloruro de metileno Después de 1 hora la mezcla fue diluida con agua basificada a pH 12 con hidróxido de sodio al 15% las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con cloruro de metileno La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera secada (sulfato de

146

magnesio) filtrada y evaporada para rendir 6 4 g (100%) de mesilato

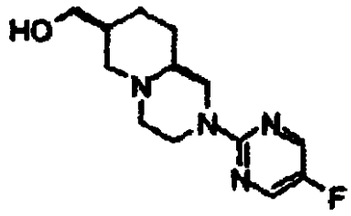
Una solución de 7 00 g /51 8 mmol) de 2-benzoxazolinona en 180 mL de DMF fue tratada con 2 05 g (51 3 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) y la mezcla se agito a 50 C durante 1 5 horas La fuente de calor fuer temporalmente removida una solución de 6 4 g (18 mmol) del anterior mesilato en 180 mL de DMF fue agregada y la mezcla fue calentada a 100 C durante 2 horas La reacción fue enfriada a temperatura ambiente diluida con agua acidificada a pH 2 con 6M de ácido hidroclórico y lavada con acetato de etilo (2x) El pH fue ajustado a 12 con hidróxido de amonio concentrado y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (3x) Los orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio) filtrados y evaporados La purificación mediante cromatografia de gel de sílice rindió 3 55 g (50%) de 3-[C7R 9aS)-2-BOC-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazin-7-ilmetil]-3H-benzooxazol-2-ona

Una solución de 3 1 g (8 01 mmol) de 3-[(7R 9aS)-2-BOC-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-3H-benzooxazol-2-ona en 40 mL de cloroformo fue

agitada con HCl de exceso (g) en éter etílico durante 2 horas a temperatura ambiente El solvente fue evaporado par rendir 2 3 g (100%) del dihidrocloruro del compuesto el cual fue utilizado para reacciones subsecuentes sin purificación adicional

PREPARACION 13

(7S 9aS)-7-Hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



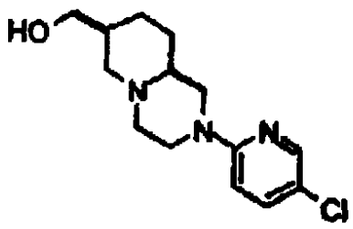
Una mezcla de 2 31 g (13 6 mmol) de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 2) 1 98 g (15 0 mmol) de 2-cloro-5-fluoropirimidina (B Baasner E Klauke J *Química del Fluor* 1989 45 417) 4 32 g (40 8 mmol) de carbonato de sodio y 50 mL de agua calentada a reflujo durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y extraída con cloroformo (3x) Las capas orgánicas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de

148

sílice con 95 5 cloroformo metanol rindió 2 7 g (75%) del compuesto pf (base) 111-112 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 5 27 3 34 2 44 3 49 8 54 8 58 8 60 7 68 2 145 0 145 3 149 9 153 2 158 6 HRMS calculado para $C_{13}H_{19}FN_4O$ 266 1543 encontrado 266 1530

PREPARACION 14

(7S 9aS)-7-Hidroximetil-2-(5-cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

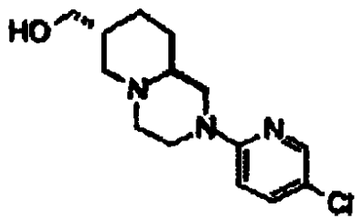


Una mezcla de 2 5 g (10 3 mmol) dihidrocloruro de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 7 62 g (51 5 mmol) de 2 5-dicloropiridina 5 45 g (51 5 mmol) de carbonato de sodio y 100 mL de alcohol isoamílico fue calentada a reflujo durante 72 horas La mezcla fue enfriada la mezcla fue filtrada para remover sólidos y el solvente evaporado al vacío La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice utilizando 95 5 cloroformo metanol rindió 1 72 g (59%) del

compuesto pf (base) 61-62 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 6 27 2 34 3 45 4 50 9 54 6 58 4 60 5 68 0 107 7 120 1 137 1 146 2 157 5 HRMS calculado para $C_{14}H_{20}ClN_3O$ 281 1295 encontrado 281 1298

PREPARACION 15

(7R 9aS)-7-Hidroximetil-2-(5-cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de 1 35 g (5 56 mmol)dihidrocloruro de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 1) 4 11 g (27 8 mmol) de 2 5-dicloropiridina 2 94 g (27 8 mmol) de carbonato de sodio y 60 mL de alcohol isoamilico fue calentado a reflujo durante 48 horas La mezcla fue enfriada y el solvente removido al vacío La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 95 5 cloroformo metanol rindió 1 02 g (65%) del compuesto pf (base)139 0-140 C ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ

26 8 29 1 39 1 45 3 50 8 54 6 58 6 60 6 66 2

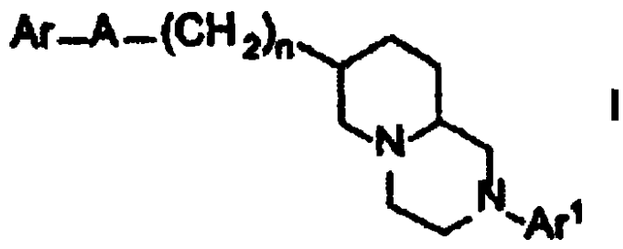
107 7 120 1 137 1 146 2 157 6

150

151

REIVINDICACIONES

1 Un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones causadas por trastornos en el sistema de serotonina el cual comprende administrar a un mamifero en necesidad de tal tratamiento un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiociano -SR -SOR -

151

SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1-6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph - COR COOR (C_{1-6})alquilo trifluormetoxilo y (C_{1-6})alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos (C_{3-6})cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

2 Un método de la reivindicación 1 en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo ó quinolilo Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo A es O S ó CH_2 n es 0 ó 1 y en donde Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro nitro ciano NR^1R^2 $-(C_{1-6})$alcoxilo COOR $CONR^1R^2$ y (C_{1-6})alquilo

153

3 Un método de la reivindicación 2 en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido Ar^1 es opcionalmente sustituido y es seleccionado entre fenilo piridinilo y pirimidinilo A es O y n es 1

4 Un método de la reivindicación 3 en donde Ar^1 es 5-fluoro-pirimidin-2-ilo ó pirimidin-2-ilo

5 Un método de la reivindicación 1 en donde el compuesto de la fórmula I es seleccionado entre

(7S 9aS)-7-((3-metil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-carbometoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-nitro-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-ciano-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-metoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

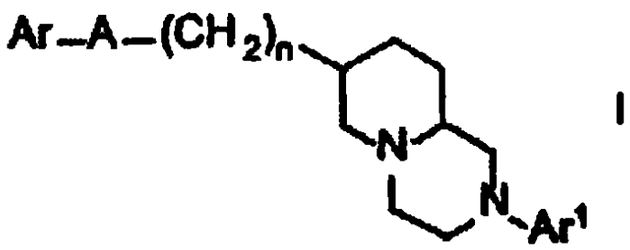
154

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3(1 1-dimetil)etil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

6 Un método para tratar una enfermedad o condición causada por un trastorno del sistema de la serotonina o un trastorno del sistema de la dopamina el cual comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

155

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiociano -SR -SOR - SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph - COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo $(C_{2\ 6})$alquenilo $(C_{3\ 6})$cicloalquilo y $(C_{1\ 6})$alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad o condición

156

7 Un método de la reivindicación 6 en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo ó quinolilo Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo A es O S ó CH_2 n es 0 ó 1 y en donde Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro nitro ciano NR^1R^2 -$(C_{1\ 6})$alcoxilo COOR $CONR^1R^2$ y $(C_{1\ 6})$alquilo

8 Un método de la reivindicación 7 en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido Ar^1 es opcionalmente sustituido y es seleccionado entre fenilo piridinilo y pirimidinilo A es O y n es 1

9 Un método de la reivindicación 8 en donde Ar^1 es 5-fluoro-pirimidin-2-ilo ó pirimidin-2-ilo

10 Un método de la reivindicación 6 en donde el compuesto de la fórmula I es seleccionado entre

(7S 9aS)-7-((3-metil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

157

(7S 9aS)-7-(3-carbometoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-nitro-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-ciano-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-metoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

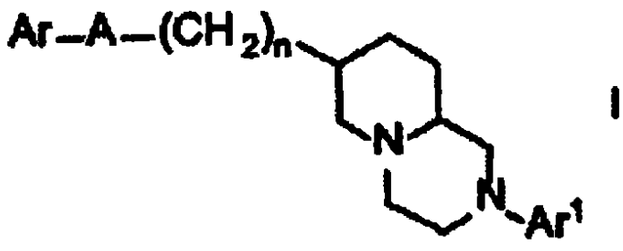
(7S 9aS)-7-(3(1 1-dimetil)etil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

11 Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado entre el grupo que consiste en migraña cefalea cefalea acuminada ansiedad depresión distimia trastorno depresivo mayor trastorno de pánico trastorno obsesivo-compulsivo trastorno de estrés pos traumático trastorno de personalidad evitativa trastorno de

158

personalidad fronteriza fobia un trastorno de la cognición un trastorno de la memoria un trastorno del aprendizaje (incluyendo el trastorno de la memoria relacionado con la edad) una enfermedad neurodegenerativa (incluyendo la enfermedad de Alzheimer) ansiedad y/o depresión asociada con al demencia senil o la enfermedad de Alzheimer cáncer (incluyendo el cáncer prostático) infarto cerebral (incluyendo el causado por embolia isquemia o trauma cerebral) un trastorno sexual mareo un trastorno de la alimentación dolor dependencia o adicción química úlcera péptica un trastorno de hiperactividad por falta de atención en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo

159

benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR - SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph - COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo $(C_{2\ 6})$alquenilo $(C_{3\ 6})$cicloalquilo y $(C_{1\ 6})$alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una

160 180

sal farmacéuticamente aceptable del mismo efectiva para tratar dicha enfermedad o condición

12 Un método de la reivindicación 11 en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo ó quinolilo Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo A es O S ó CH_2 n es 0 ó 1 y en donde Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro nitro ciano NR^1R^2 -$(C_{1\ 6})$alcoxilo COOR $CONR^1R^2$ y $(C_{1\ 6})$alquilo

13 Un método de la reivindicación 12 en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido Ar^1 es opcionalmente sustituido y es seleccionado entre fenilo piridinilo y pirimidinilo A es O y n es 1

14 Un método de la reivindicación 13 en donde Ar^1 es 5-fluoro-pirimidin-2-ilo ó pirimidin-2-ilo

15 Un método de la reivindicación 11 en donde el compuesto de la fórmula I es seleccionado entre

161

(7S 9aS)-7-((3-metil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-carbometoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-nitro-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-ciano-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-metoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3(1 1-dimetil)etil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

16 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es migraña cefalea o cefalea acuminada

162

17 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es la ansiedad depresión distimia trastorno depresivo mayor trastorno de pánico trastorno obsesivo-compulsivo trastorno de estrés pos traumático trastorno de personalidad evitativa trastorno de personalidad fronteriza o fobia

18 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es un trastorno de la cognición un trastorno de la memoria un trastorno del aprendizaje (incluyendo el trastorno de la memoria relacionado con la edad) o una enfermedad neurodegenerativa (incluyendo la enfermedad de Alzheimer)

19 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es la ansiedad y/o depresión asociada con demencia senil o enfermedad de Alzheimer

20 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es el cáncer (cáncer prostático)

163

21 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es un infarto cerebral (incluyendo aquel causado por embolia isquemia o lesión de cráneo por trauma)

22 Un método según la reivindicación 21 en donde el compuesto de fórmula I es administrado en combinación con un antagonista de $5HT_2$

23 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es un trastorno sexual

24 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es el mareo

25 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es un trastorno de la alimentación

26 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es el dolor

164

27 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es una dependencia o adicción química

28 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es el trastorno de hiperactividad por falta de atención

29 Un método según la reivindicación 11 en donde el trastorno o condición tratada es la úlcera péptica

30 Un método según la reivindicación 1 en donde el compuesto de la fórmula I es administrado en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina

31 Un método según la reivindicación 6 en donde el compuesto de la fórmula I es administrado en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina

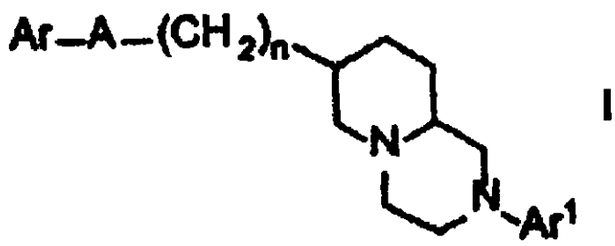
32 Un método según la reivindicación 11 en donde el compuesto de la fórmula I es administrado en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina

165

33 Un método según la reivindicación 17 en donde el compuesto de la fórmula I es administrado en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina

34 Un método según la reivindicación 27 en donde el compuesto de la fórmula I es administrado en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina

35 Un método para obtener imágenes de órganos en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero una forma radioactiva de un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR - SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph - COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo $(C_{2\ 6})$alquenilo $(C_{3\ 6})$cicloalquilo y $(C_{1\ 6})$alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

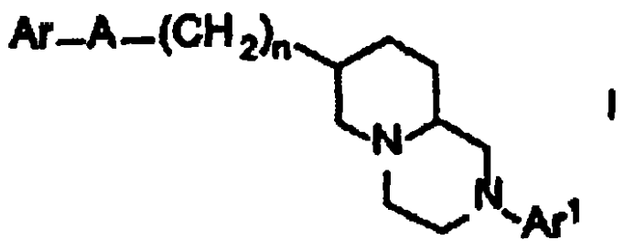
isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo

y detectar las emisiones del compuesto radioactivo

167

36 Un método para obtener imágenes de órganos en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR - SO_2R $-NHSO_2R$ $-(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph - COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo

168

sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo $(C_{2\ 6})$alquenilo $(C_{3\ 6})$cicloalquilo y $(C_{1\ 6})$alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en combinación con un agente radioactivo y detectar las emisiones del agente radioactivo

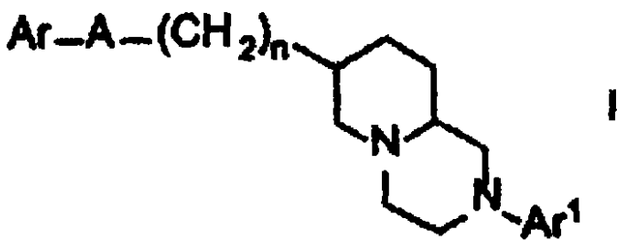
168

DERIVADOS DE LA OCTAHIDRO-1*H*-PIRIDO[1,2-A]PIRAZINA 2,7-SUSTITUIDA COMO LIGANDOS PARA RECEPTORES DE LA SEROTONINA

169

RESUMEN

Pirido[1 2-a]pirazinas sustituidas de la fórmula general I en donde Ar y Ar^1 representan varios anillos aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos A representa O S SO SO_2 CHOH C=O ó $-(CR^3R^4)$ y n es 0-2 como también precursores de los mismos son ligandos para subtipos de receptores de la dopamina y el receptor de serotonina (5HT) en el cuerpo y por lo tanto son útiles en el tratamiento de trastornos de los sistemas de la dopamina y la serotonina



I

1A1
170

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

April 06 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111

APPLICATION NUMBER. ***09/368 984***
FILING DATE ***August 05 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. Wallace
T WALLACE
Certifying Officer

PTO/SB/05 (3/98)
Approved for use through 09/30/2000. OMB 0651 -0032
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Please type plus sign (+) inside this box → +

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

(Only for new nonprovisional applications under 37 C.F.R. 1.53(b))

Attorney Docket No.	PC9639C
First Named Inventor or Application Identifier	Kishor A. Desai, et al.
Title	2,7-SUBSTITUTED OCTAHYDRO-1H-PYRIDO[1,2-A]PYRAZINE DERIVATIVES AS LIGANDS FOR SEROTONIN RECEPTORS
Express Mail Label No.	EL163959088US

ADDRESS TO: Assistant Commissioner for Patents, Box Patent Application, Washington, DC 20231

APPLICATION ELEMENTS
See MPEP chapter 600 concerning utility patent application contents.

1. [X] *Fee Transmittal Form (e.g., PTO/SB/17) (Submit an original, and duplicate for fee processing)
2. [X] Specification [Total Pages 75] (preferred arrangement set forth below)
   - Descriptive title of the invention
   - Cross References to Related Applications
   - Statement Regarding Fed sponsored R&D
   - Reference in Microfiche Appendix
   - Background of the Invention
   - Brief Summary of the Invention
   - Brief Description of the Drawings (if filed)
   - Detailed Description
   - Claim(s)
   - Abstract of the Disclosure
3. [ ] Drawing(s) (35 U.S.C. 113) [Total sheets]
4. [ ] Oath or Declaration [Total pages]
   - a. [ ] Newly executed (original or copy)
   - b. [ ] Copy from prior application (37 CFR §1.63(d)) (for continuation/divisional with Box 17 completed) [Note Box 5 below]
     - i. [ ] DELETION OF INVENTOR(S) Signed statement attached deleting inventor(s) named in the prior application, see 37 C.F.R. §§1.63(d)(2) and 1.33(b).
5. [ ] Incorporation By Reference (useable if Box 4b is checked) The entire disclosure of the prior application, from which copy of the oath or declaration is supplied under Box 4b, is considered to be part of the disclosure of the accompanying application and is hereby incorporated by reference therein.
6. [ ] Microfiche Computer Program (Appendix)
7. Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission (if applicable, all necessary)
   - a. [ ] Computer Readable Copy
   - b. [ ] Paper Copy (identical to computer copy)
   - c. [ ] Statement verifying identity of above copies

ACCOMPANYING APPLICATION PARTS

8. [ ] Assignment Papers (cover sheet & document(s))
9. [ ] 37 C.F.R. §3.73(b) Statement [ ] Power of Attorney (when there is an assignee)
10. [ ] English Translation Document (if applicable)
11. [ ] Information Disclosure Statement (IDS)/PTO-1449 [ ] Copies of IDS Citations
12. [ ] Preliminary Amendment
13. [X] Return Receipt Postcard (MPEP 503) (Should be specifically itemized)
14. [ ] *Small Entity Statement(s) [ ] Statement filed in prior application, Status still proper and desired (PTO/SB/09-12)
15. [ ] Certified Copy of Priority Document(s) (if foreign priority is claimed)
14. [X] Other* Priority Claim, claiming priority under 35 U.S.C. 120 of U.S. Serial No. 09/136,948

*NOTE FOR ITEMS 1 & 14: IN ORDER TO BE ENTITLED TO PAY SMALL ENTITY FEES, A SMALL ENTITY STATEMENT IS REQUIRED (37 C.F.R. § 1.27), EXCEPT IF ONE FILED IN PRIOR APPLICATION IS RELIED UPON (37 C.F.R. § 1.28).

17. If CONTINUING APPLICATION check appropriate box, and supply the requisite information below and in preliminary amendment:
[ ] Continuation [ ] Divisional [X] Continuation-in-part (CIP) of prior application No: 09/136,948

Prior application information: Examiner D.Jones Group/Art Unit: 1618

18. CORRESPONDENCE ADDRESS

[ ] Customer Number or Bar Code Label (Insert Customer No. or Attach bar code label here) or [X] Correspondence address below

Name	Paul H. Ginsburg				
Address	Pfizer Inc				
Address	235 East 42nd Street, 20th Floor				
City	New York	State	New York	Zip Cod	10017-5755
Country	United States Of America	Telephone	(212)573-2368	Fax	(212)573-1839

NAME (Print/type)	Kristina L. Konstas	Registration No. (Attorney/Agent)	37,864
Signature	Kristina L. Konstas	Date	August 5, 1999

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

UTILITY TRANSMITTAL PTO SB 05, 3/98, (1/1)

172

2,7-SUBSTITUTED OCTAHYDRO-1*H*-PYRIDO[1,2-A]PYRAZINE DERIVATIVES AS LIGANDS FOR SEROTONIN RECEPTORS

This is a continuation-in-part of co-pending United States Application Serial No. 09/135,946 filed August 18 1998, which is a continuation-in-part of 08/809 145, filed March 26 1997 the national stage of International Application PCT/IB95/00689 filed August 24, 1995 now U S Patent 5,852 031 issued December 22 1998 PCT/IB95/00689 is a continuation of United States Application Serial No 08/315 470 filed September 30 1994, now abandoned

Compounds of this invention have affinity for serotonin (5HT) receptors especially the serotonin 1a receptor ($5HT_A$) and are therefore useful for treatment of diseases or conditions which are caused by disorders of the serotonin system

Background of the invention

The present invention relates to the use of pharmacologically active 2 7-substituted octahydro-1H-pyrido[1 2-a]pyrazine derivatives, and their acid addition salts The compounds of this invention are ligands for serotonin receptor subtypes, especially the $5HT_{1A}$ receptor and are therefore useful in the treatment of disorders that can be treated by altering (i e , increasing or decreasing), serotonin mediated neurotransmission

The pharmacologically active 2,7-substituted octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine derivatives of the formula I as defined below are also ligands for dopamine receptor subtypes, especially the dopamine D4 receptor They are useful in treating conditions or disorders schizophrenia for example, that can be treated by altering (i.e , increasing or decreasing) dopamine mediated neurotransmission The dopamine receptor binding activity of these compounds is described in more detail in U.S Serial N 08/809 145 *supra* now U S Patent 5 852 031 This application (08/809 145) is incorporated herein by reference in its entirety

Serotonin plays a role in several psychiatric disorders including anxiety Alzheimer's disease depression nausea and vomiting eating disorders and migraine (See Rasmussen et al , "Chapter 1 Recent Progress in Serotonin (5HT)$_1$ Receptor Mod lators" in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Section I, 30, pp 1-9 1995 Academic Press Inc. Artiges et al Trends Neurosci , 19 (9) 1996, pp 378-383, and Wolf et al Drug Development Research, 40, 1997 pp 17-34) Serotonin also plays a role in both the positive and negative symptoms of schizophrenia (See Sharma et al , Psychiatric Annals 26 (2) February 1996 pp 88-92)

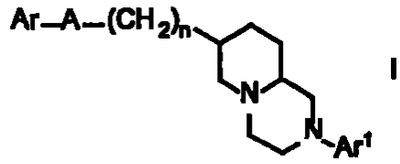
EXPRESS MAIL NO. EL639590 88US

173

09358984 080599

Summary of the Invention

This invention relates to a method of treatment of diseases or conditions which are caused by disorders of the serotonin system which comprises administering to a mammal in need of such treatment a compound of the formula



I

wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl, indolonyl benzimidazolyl quinolyl furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl, benzoxazolyl,

Ar is phenyl, pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A is O S SO SO C=O CHOH or -(CR R)-,

n is 0 1 or 2

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro chloro, bromo iodo cyano, nitro, thiocyano -SR -SOR -SO R, NHSO R -(C_1-C_8)alkoxy -NR R -NRCOR CONR R^2 Ph -COR, COOR, -(C -C)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C_8)alkyl substituted with one to six halogens -(C -C)cycloalkyl or trifluoromethoxy

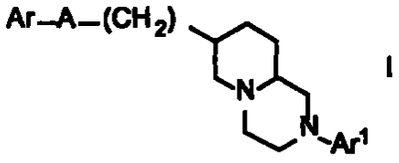
each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C_8)alkyl -(C -C_8)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine, phenyl benzyl -(C -C_8)alkenyl -(C -C_8)cycloalkyl and (C -C_8)alkoxy

each and every R and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl, ethyl *n*-propyl and *i*-propyl

diastereomeric and optical isomers thereof and

pharmaceutically acceptable salts thereof

This invention also provides a method of treatment of a disease or condition which is caused by a disorder of the serotonin system or a disorder of the dopamine system which comprises administering to a mammal in need of such treatment a compound of the formula



I

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

174

wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl indolonyl benzimidazolyl quinolyl furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl benzoxazolyl

Ar^1 is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl, pyrazinyl

A is O S SO SO C=O CHOH or -(CR^3R)-

n is 0 1 or 2

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro, chloro bromo iodo cyano nitro thiocyano -SR -SOR -SO R, -$NHSO_2R$, -(C_1-C_6)alkoxy -NR R^2 -NRCOR CONR R^2 Ph -COR, COOR -(C -C_6)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C_6)alkyl substituted with one to six halogens, -(C -C_6)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C)alkyl -(C -C_6)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from fluorine chlorine, bromine and iodine phenyl benzyl -(C_2-C_6)alkenyl, -(C -C_6)cycloalkyl and -(C -C)alkoxy

each and every R and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl *n*-propyl and *i*-propyl; or a

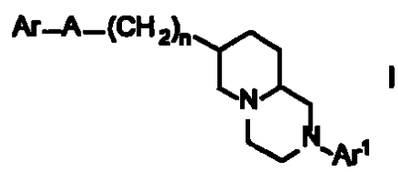
diastereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount effective to treat said disease or condition

This invention also provides a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of migraine headache, cluster headache anxiety depression dysthymia, major depressive disorder panic disorder obsessive-compulsive disorder posttraumatic stress disorder avoidant personality disorder borderline personality disorder phobia, a disorder of cognition a memory disorder a learning disorder (including age related memory disorder) a neurodegenerative disease (including Alzheimer's disease), anxiety and/or depression associated with senile dementia or Alzheimer's disease cancer (including prostate cancer), cerebral infarct (including that caused by stroke, ischemia or traumatic head injury) a sexual disorder dizziness an eating disorder pain chemical dependency or addiction peptic ulcer and attention deficit hyperactivity disorder in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

650080 t86899E0

EXPRESS MAIL NO. EL639590885US



I

wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl, indolyl indolonyl benzimidazolyl, quinolyl, furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl benzoxazolyl

Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A s O S SO SO C=O CHOH, or -(CR R^4)-

n is 0 1 or 2

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro chloro bromo, iodo cyano nitro thiocyano -SR, -SOR, -SO R, -NHSO R, (C_1-C_8)alkoxy -NR R^2 -NRCOR CONR R^2 Ph -COR, COOR -(C -C_8)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C_8)alkyl substituted with one to six halogens -(C_3-C_8)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C_8)alkyl -(C -C_8)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from fluorine chlorine, bromine and iodine phenyl benzyl -(C -C_8)alkenyl -(C -C_8)cycloalkyl and -(C -C_8)alkoxy

each and every R and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl *n*-propyl and *i*-propyl or a

diastereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof effective to treat said disorder or condition

In one embodiment of this method the disorder or condition being treated is migraine headache or cluster headache

In another embodiment, the disorder or condition being treated is anxiety depression dysthymia major depressive disorder panic disorder obsessive-compulsive disorder posttraumatic stress disorder avoidant personality disorder borderline personality disorder or phobia.

In another embodiment the disorder or condition being treated is a disorder of cognition a memory disorder a learning disorder (including age related memory disorder), or a neurodegenerative disease (including Alzheimer's disease) In another embodiment, the disorder is a learning disorder other than age related memory disorder In a further embodiment the disorder or condition is a neurodegenerative disease other than Alzheimer's

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09588984 080599

176

disease In still a further embodiment, the disorder or condition being treated is anxiety and/or depression associated with senile dementia or Alzheimer's disease

In another embodiment of this method the disorder or condition being treated is cancer In one embodiment the cancer is prostate cancer In another embodiment the cancer is a cancer other than prostate cancer

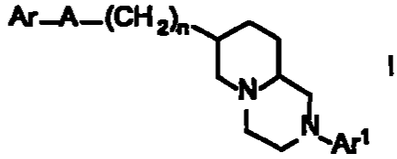
In another embodiment, the disorder or condition being treated is cerebral infarct. The cerebral infarct can be a cerebral infarct caused by stroke, ischemia or traumatic head injury or the cerebral infarct can have another cause

In other embodiments of this method the disorder or condition being treated is a sexual disorder dizziness, an eating disorder pain chemical dependency or addiction attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or peptic ulcer

In another embodiment of this method the condition is cerebral infarct and the compound of formula I is administered in combination with a 5HT antagonist.

Th s invention also provides the above-recited methods wherein the compound of formula I is administered in combination with a serotonin reuptake inhibitor

This invention also provides a method of imaging an organ in a mammal comprising administering to said mammal a radioactive form of a compound of the formula



I

wherein Ar is phenyl, naphthyl benzoxazolonyl, indolyl indolonyl benzimidazolyl quinolyl furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl, benzoxazolyl

Ar^1 is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A is O S SO SO C=O CHOH or -(CR^3R^4)-

n is 0 1 or 2

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro chloro bromo, iodo, cyano nitro thiocyano -SR, -SOR, -SO R -NHSO R, -(C_1-C_6)alkoxy -NR R -NRCOR CONR R^2 Ph -COR, COOR, -(C -C_6)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C_6)alkyl substituted with one to si h logens -(C_3-C)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C_6)alkyl -(C -C_6)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from

EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

09358984 080599

177

fluorine chlorine, bromine and iodine, phenyl benzyl -(C -C$_6$)alkenyl -(C -C$_6$)cycloalkyl and -(C -C$_6$)alkoxy

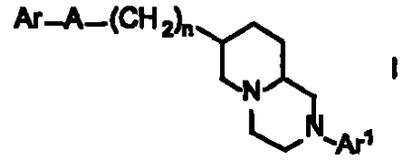
each and every R and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl *n*-propyl and *i*-propyl or a

diastereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof

and detecting the emissions of the radioactive compound

This invention also provides a method of imaging an organ in a mammal, comprising administering to said mammal a compound of the formula



I

wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl, indolonyl, benzimidazolyl quinolyl furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl benzoxazolyl;

Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A is O S, SO SO C=O CHOH or -(CR^{3}R)-

n is 0 1 or 2,

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano nitro thiocyano, -SR, -SOR, -SO R, -NHSO R, -(C$_1$-C$_6$)alkoxy NR R^2 -NRCOR CONR R^2 Ph, -COR, COOR, -(C -C$_6$)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C$_6$)alkyl substituted with one to six halogens, -(C -C$_6$)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C$_6$)alkyl -(C -C)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from fluorine chlorine bromine and iodine phenyl benzyl -(C -C$_6$)alkenyl -(C -C)cycloalkyl, and -(C -C)alkoxy

each and every R^3 and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl *n*-propyl and *i*-propyl or a

d astereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09360884 080599

178

In combination with a radioactive agent, and detecting the emissions of the radioactive agent.

In another embodiment, the compound of formula I of the methods of the invention is wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl, indolonyl, benzimidazolyl or quinolyl Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl; A is O S SO_2, CHOH, or CH_2, preferably O S or CH_2, n is 0 or 1 and wherein Ar and Ar are independently and optionally substituted with up to three substituents independently selected from the group consisting of fluoro chloro nitro cyano -NR R^2 -(C C)alkoxy -COOR, -CONR R^2 and -(C -C_6)alkyl In a more specific embodiment, Ar Ar A, and n are as defined in this paragraph except for that Ar and Ar are not substituted with nitro

In another embodiment, the compound of formula I of the methods of the invention is wherei Ar is optionally substituted phenyl Ar^1 is optionally substituted and is selected from phenyl pyridinyl and pyrimidinyl A is O and n is 1

In another embodiment, the compound of formula I of the methods is wherein when A is O n is 1 and Ar^1 is 5-fluoropyrimidin-2-yl then Ar may not be *p*-fluorophenyl

In another embodiment, the compound of formula I in the method of the invention is wherein A is O or S, n is 1 and Ar is phenyl or substituted phenyl

In another embodiment, the compound of formula I in the methods of the invention is wherein A is CH_2 and n is zero, and Ar is benzoxazolonyl or substituted benzoxazolonyl

In another embodiment, the compound of formula I of the methods is wherein A is O Ar is cyanophenyl and Ar is chloropyridinyl or fluoropyrimidinyl

In another embodiment, the compound of formula I of the methods is wherein Ar is 5-fluroro-pyrimidin-2-yl

In another embodiment of the methods Ar is 5-fluoro-pyrimidin-2-yl or pyrimidin-2-yl

In another embodiment, the compound of formula I in the methods of the invention is selected from

(7S 9aS)-7-((3-Methyl-phe oxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3 4 6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

(7S,9aS)-7-(3-carbomethoxy-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3 4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazin

(7S 9aS)-7-(3-nitro-phenoxy)methyl-2 (5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3,4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-cyano-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3,4 6,7 8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

USERS-DOCS-LA1:\SSALREL\03\WEB01 DOC 13/08/01 PCN99C KLK

EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

09358984 080599

179

(7S 9aS)-7-(3-methoxy-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazine;

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine;

(7S 9aS)-7-(3-(1 1-dimethyl)ethyl-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3 4,6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

and pharmaceutically acceptable salts thereof

Detailed Description of the Invention

The term "treating" as used herein refers to retarding or reversing the progress of or alleviating or preventing either the disease, disorder or condition to which the term "treating" applies or one or more symptoms of such disorder or condition The term "treatment" as used herein refers to the act of treating a disorder or condition as the term "treating" is defined above

The terms "disease" and "condition" unless otherwise indicated encompass both chronic diseases and conditions as well and diseases and conditions that are temporary in nature A disease or condition treatable according to this invention can be one of sudden onset. A disease or condition covered by the present invention can be genetic and/or environmental in origin The origin of the disease or condition need not, however be known, so long as a subject afflicted with the disease or condition can benefit from treatment with one or more compounds described herein

The term "disorders of the serotonin system" as referred to herein refers to disorders the treatment of which can be effected or facilitated by altering (i.e., increasing or decreasing) serotonin mediated neurotransmission

The term "disorders of the dopamine system" as referred to herein refers to disorders the treatment of which can be effected or facilitated by altering (i.e., increasing or decreasing) dopamine mediated neurotransmission

A "disease or condition caused by a disorder of the serotonin system or a disorder of the dopamine system" is for purposes of this application any disease or condition that has at least serotonin mediated neurotransmission or dopamine mediated neurotransmission as a contributing factor The disease or condition can have but does not necessarily have both serotonin mediated neurotransmission and dopamine mediated neurotransmission as contributing factors

When a disease or condition is sa d herein to be "caused" by a disorder of the serotonin system or a disorder of the dopamine system this means that the disorder is a

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09368098 4 08059 99

180

contributing factor to the disease or condition. The disorder need not be the sole factor causing the disease or condition.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain combinations of substituents may be chemically unstable and will avoid these combinations or alternatively protect sensitive groups with well known protecting groups

The term "alkyl" as used herein unless otherwise indicated includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof

The term "alkoxy" as used herein unless otherwise indicated refers to radicals having the formula -O-alkyl wherein "alkyl" is defined as above

The compounds of formula I above contain chiral centers and therefore exist in different enantiomeric forms This invention relates to all optical isomers and all other stereoisomers of compounds of the formula I and mixtures thereof

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition that can be treated by altering (i.e., increasing or decreasing) serotonin mediated neurotransmission in a mammal including a human comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I as defined above or a pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating such disorder or condition

Examples of depression that can be treated according to the invention described herein include but are not limited to dysthymia major depressive disorder pediatric depression recurrent depression single episode depression post partum depression depression in Parkinson's patients cancer patients, and post myocardial infarction patients and subsyndromal symptomatic depression Examples of phobias that can be treated according to the invention described herein include but are not limited to social phobia agoraphobia, and specific phobias

Examples of eating disorders that can be treated according to the invention herein include but are not limited to bulimia and anorexia nervosa.

Examples of chemical dependency and/or addiction treatable according to the invention described herein include, but are ot limited to dependency on and/or addiction to alcohol nicotine, cocaine heroin phenolbarbitol or a benzodiazepine.

Examples of sexual disorders that can be treated according to the invention described herein include but are not limited to paraphilias premature ejaculation and sexual dysfunction

This invention also relates to any of th foregoing methods wherein the compound of the formula I as defined above or pharmaceutically acceptable salt thereof is administered in

0935898v1 665080 08/05/99

EXPRESS MAIL NO. EL639690 88US

181

combination with a serotonin reuptake inhibitor (SRI) (e g., sertraline fluoxetine, fenfluramine or fluvoxamine) The term "administered in combination with" as used herein, means that the compound of formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof is administered in the form of a pharmaceutical composition that also contains an SRI or that such compound or salt is administered in a separate pharmaceutical composition from that in which the SRI is administered, but as part of a dose regimen that calls for the administration of both active agents for treatment of a particular disorder or condition

This invention also relates to the above method of treating cerebral infarct such as that caused by stroke ischemia or traumatic head injury in a mammal wherein the compound of the formula I as defined above or pharmaceutically acceptable salt thereof is administered in combination with a serotonin-2 ($5HT_2$) receptor antagonist (e.g., ketanserin pelanserin pipamperone spiperone pirenperin or ritanserin) or a pharmaceutically acceptable salt thereof Other 5HT receptor antagonists that can be used in the methods of this invention are referred to in U S Patent 5,384,857 which issued on November 15, 1994 This patent is incorporated herein by reference in its entirety

The pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formula I may be used as referred to above in the various methods of this invention The compounds of formula I are basic in nature and are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of those compounds of formula I are those that form non-toxic acid addition salts i.e salts containing pharmacologically acceptable anions such as the hydrochloride hydrobromide hydroiodide nitrate sulfate bisulfate phosphate, acid phosphate isonicotinate, acetate lactate, salicylate citrate, acid citrate tartrate, pantothenate bitartrate, ascorbate, succinate maleate fumarate gluconate glucaronate, saccharate formate benzoate glutamate methanesulfonate, ethanesulfonate benzenesulfonate and p-toluenesulfonate

The term "one or more substituents as used herein includes from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites

Form Ia I above includes compounds identical to those depicted but for the fact that one or more atoms (for example hydrogen carbon or fluorine atoms) are replaced by radioactive isotopes thereof Such radiolabelled compounds are useful as research and diagnostic tools in for example metabolism studies pharmokinetic studies and binding assays

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09358994 080599

182

This invention also relates to a method such as positron emission tomography (PET), of obtaining images of a mammal including a human, to which a radiolabelled compound of the formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof has been administered

The compounds of formula I that are employed in the present invention being ligands for serotonin receptor subtypes especially the 5HT receptor within the body are accordingly of use in the treatment of disorders of the serotonin system.

The compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts (hereinafter also referred to collectively as "the therapeutic compounds used in the methods of this invention") can be prepared as described in U.S Application Serial No. 08/609 145 now U.S. Patent 5,852 031 *supra*, incorporated herein in its entirety by reference

Compounds of formula I in which one or more atoms are radioactive may be prepared by methods known to a person of ordinary skill in the art.

For example compounds of formula I wherein the radioactive atom is tritium may be prepared by reacting an aryl halide Ar-X, wherein the halogen is chlorine, bromine or iodine with gaseous $^3H_2$ and a nobel metal catalyst, such as palladium suspended on carbon in a suitable solvent such as a lower alcohol perferably methanol or ethenol Compounds of formula I wherein the radioactive atom is ^{18}F may be prepared by reacting an aryl trialkyl stannane Ar-SnR_3, wherein R is lower alkyl preferably methyl or n-butyl with ^{18}F-enriched fluorine (F), OF or CF_3OOF in a suitably inert solvent (*cf* M Namavari *et al., J Fluorine Chem.* 1995, *74, 113)*

Compounds of formula I wherein the radioactive atom is C or ^{14}C may be prepared by reacting an aryl halide Ar-X, wherein X is preferably bromine or iodine or an aryl trifluoromethane sulfonate (Ar-OSO_2CF_3) with potassium [^{11}C]cyanide or potassium [^{11}C]cyanide and a nobel metal catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium in a reaction inert solvent such water or tetrahydrofuran and preferably a mixture of water and tetrahydrofuran (See Y Andersson B Langstrom *J Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1994, 1395)

The utility of radioactive agents with affinity for $5HT_{1A}$ receptors for visualizing organs of the body either directly or indirectly has been documented in the literature For example, C Y Shiue *et al Synapse* 1997 *25*, 147 and S Houle *et al Can Nucl. Med Commun* 1997 *18*, 1130 describe the use of $5HT_A$ receptor ligands to image $5HT_{1A}$ receptors in the human brain using positron emission tomography (PET) The foregoing references are incorporated herein by reference in their entireties

The therapeutic compounds used in the methods of this invention can be administered orally buccally transdermally (e g , through the use of a patch) parenterally or

EXPRESS MAIL NO EL163959088 US

09368984 080599

183

topically Oral administration is preferred. In general these compounds are most desirably administered in dosages ranging from about 1 mg to about 1000 mg per day although variations may occur depending on the weight and condition of the person being treated and the particular route of administration chosen In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day

When used in the same oral parenteral or buccal pharmaceutical composition as an SRI the daily dose of the compound of formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof will be within the same general range as specified above for the administration of such compound or salt as a single active agent. The daily dose of the SRI in such a composition will generally be within the range of about 1 mg to about 400 mg

When used in the same oral parenteral or buccal pharmaceutical composition as a 5HT antagonist, the daily dose of the compound of formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof will be within the same general range as specified above for the administration of such compound or salt as a single active agent The daily dose of the 5HT antagonist in such a composition will generally be within the range of about 0 1 10 parts by weight, relative to 1 0 part by weight of the compound formula I

The therapeutic compounds used in the methods of this invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the two routes previously indicated and such administration may be carried out in single or multiple doses More particularly the therapeutic compounds used in the methods of this invent on can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets capsules lozenges troches hard candies powders sprays, creams salves, suppositories jellies gels pastes, lotions ointments elixirs syrups and the like Such carriers include solid diluents or fillers sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents for example Moreover oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose sodium citrate calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn potato or tapioca starch) alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose gelatin and acacia Additionally lubricating agents such as magnesium stearate sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin

USERDOCS\LA\PATENT\PO\EXPRESS.DOC 3/3/00 PCDOC.XLK

EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

09358984 08050599

154

capsules preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents coloring matter or dyes and if so desired emulsifying and/or suspending agents as well together with such diluents as water ethanol propylene glycol glycerin and various like combinations thereof

For parenteral administration solutions of a therapeutic compound used in the methods of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed The aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes The oily solutions are suitable for intra-articular intramuscular and subcutaneous injection purposes The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Additionally it is also possible to administer the therapeutic compounds used in the methods of the present invention topically when treating inflammatory conditions of the skin and this may preferably be done by way of creams jellies gels pastes ointments and the like in accordance with standard pharmaceutical practice

The activity of the compounds of the present invention with respect to $5HT_{1A}$ binding ability can be determined according to the following procedure Binding assays using membranes derived from HeLa cells expressing the human $5HT_{1A}$ receptor or from membranes derived from rat brain tissue can be performed according to standard procedures For example, HeLa cells expressing the human $5HT_{1A}$ receptor can be grown in culture to confluence and then harvested by replacing the media with phosphate-buffered saline containing 5 mM EDTA and centrifuging at 1000 x g for 10 minutes at 4 C The pellet is homogenized in a 50 mM Tris buffer containing 4 mM $CaCl_2$ and having a pH of 7 7 using a Brinkman Polytron at setting 6 for 20 seconds and centrifuged at 48,000 x g for 10 minutes at 4 C Membranes are stored frozen at 78° C until the time of assay On the day of the experiment, the membranes are resuspended in a 50 mM Tris buffer (pH 7 7) containing 4 mM $CaCl_2$ and 10 µM pargyline to a final tissue concentration of 2 5 mg/mL and added to test tubes containing an incubation buffer various concentrations of test drug and [^{3}H]-8-OH-DPAT Non-specific binding is defined in the presence of a saturating concentration of 5HT Assay tubes are incubated for 30 minutes at 37° C to attain equilibrium, and incubations are terminated by rapid filtration through Whatman GF/B filters using a Brandel cell harvester

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09568980 h8689860

155

The membranes are washed three times with 4 mL aliquots of an ice-cold buffer (without $CaCl_2$ or pargyline) Membrane-bound ligand is determined by liquid scintillation counting of the filters in Ready-Safe scintillation cocktail The dissociation constant (K_d) for the radioligand previously determined by saturation analysis is used to calculate apparent K_i's by means of the Cheng-Prusoff equation (Cheng and Prusoff 1973) The IC_{50} concentrations (concentration of compound required to displace specific binding by 50%) can be calculated by linear regression analysis of the concentration-response curves from competition binding studies The preferred compounds of this invention bind to the human $5HT_{1A}$ receptor with a K_i less than 5 0 micromolar

The agonist and antagonist activities of the therapeutic compounds used in the methods of this invention at 5-HT receptors can be determined using a single saturating concentration according to the following procedure. Male Hartley guinea pigs are decapitated the brain removed and the hippocampus is dissected out. The hippocampus is homogenized in a 5 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) using a hand-held glass-Teflon® homogenizer and centrifuged at 35 000 x g for 10 minutes at 4°C. The pellets are resuspended in a 100 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) to a final protein concentration of 20 ug of protein per tube The following agents are added so that the reaction mix in each tube contained 2.0 mM $MgCl_2$, 0.5 mM ATP 1 0 mM cAMP 0 5 mM IBMX, 10 mM phosphocreatine, 0.31 mg/mL creatine phosphokinase 100 µM GTP and 0 5-1 microcuries of [^{32}P]-ATP (30 Ci/mmol NEG-003 New England Nuclear). Incubation is initiated by the addition of tissue to siliconized microfuge tubes (in triplicate) at 30°C for 15 minutes Each tube receives 20 µL tissue, 10 µL drug or buffer (at 10X final concentration), 10µL 32 nM agonist or buffer (at 10X final concentration), 20µL forskolin (3 µM final concentration) and 40 µL of the preceding reaction mix. Incubation is terminated by the addition of 100 mL 2% SDS, 1.3 mM cAMP 45 mM ATP solution containing 40,000 dpm [^{3}H]-cAMP (30 Ci/mmol NET-275 New England Nuclear) to monitor the recovery of cAMP from the columns. The separation of [^{32}P]-ATP and [^{32}P]-cAMP is accomplished using the method of Salomon et al Analytical Biochemistry, 1974 58, 541-548. Radioactivity is quantified by liquid scintillation counting Maximal inhibition is defined by 10 µ M (R)-8-OH-DPAT for $5\text{-}HT_{1A}$ receptors Percent inhibition by the test compounds is then calculated in relation to the inhibitory effect of (R)-8-OH-DPAT for $5\text{-}HT_{1A}$ receptors The reversal of agonist induced inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity is calculated in relation to the 32 nM agonist effect.

USER5:DOCS\LA2\65\LP65LX2W.SAS DOC 12/98 PC98DOC 65.LX

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

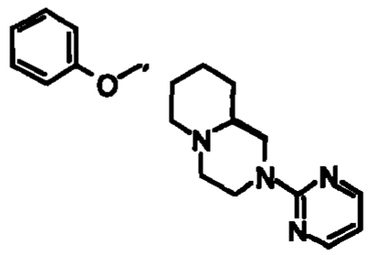
09358984 080599

The dopaminergic activity of the compounds of formula I in particular their D receptor binding ability can be determined as described in U.S. Application Serial No. 08/809,145, now U.S Patent 5,852,031 *supra*

The following Examples of therapeutic compounds of formula I useful in the present invention are provided solely for the purposes of illustration and do not limit the invention which is defined by the claims

EXAMPLE 1

(7R,9aS)-7-(Phenoxy)methyl-(2-pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

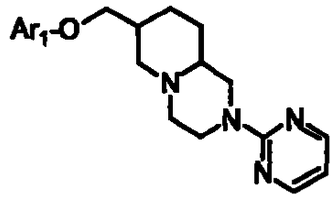


A solution of 0.365 g (1 55 mmol) of (7R 9aS)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3 4,6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 4), 0.220 g (2.34 mmol) of phenol and 0.488 g (1 86 mmol) of triphenylphosphine in 30 mL of dry THF was treated with 0.324 g (1.86 mmol) of diethyl azodicarboxylate, and the mixture stirred at 23°C for 16 h The solvent was evaporated the residue dissolved in ethyl ether and treated with HCl(g) in ether The precipitate was collected on a Büchner funnel and washed with 1 1 ether-ethyl acetate three times The solid was dissolved in water basified with 1 M NaOH and extracted with chloroform. The organic layer was washed with 1 M NaOH (2x) and water (1x), dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 0 310 g of (7R,9aS)-7-phenoxymethyl 2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-2-pyrimidin-2-yl-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine mp (HCl) 203-205°C. ^{13}C NMR (base $CDCl_3$)· δ 27 0 29 0 38 4, 43 6 49 1 54 9, 58.8, 60.8 70.9 109 8 114 5 120.8 129.4 157 7 159 0 161 5 HRMS calcd for $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 195 Found 324 194

187

EXAMPLE 2

7-(Substituted-phenoxy)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazines



Compounds of the above formula were prepared from isomers of 7-hydroxymethyl-(2 pyrimidin-2-yl)-2 3,4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 4 US Pat. 5 122 525, and WO92/13858) according to Example 1 substituting the appropriate phenol Purification was generally accomplished by flash silica gel chromatography using mixtures of ethyl acetate and hexane or mixture of chloroform and methanol as the eluting solvent. The stereo-chemical configuration 7-(optionally substituted phenoxy)methyl substituent, melting point of the monohydrochloride salt, and high resolution mass spectral data are shown U S Patent 5 122,525 is hereby incorporated in its entirety into this application by reference

Example 2a

(7SR,9aSR)-7-Phenoxymethyl mp 119-122°C Anal calcd for $C_{9}H_{24}N$ O HCl C 63 23 H 6 98 N 15.53 Found C 63 19 H 7.30 N 15.66

Example 2b

(7R,9aR)-7-Phenoxymethyl- mp 226-231°C HRMS calcd for $C_{19}H_{24}N$ O 324 1945, found 324 1920

Example 2c

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl, mp 263-266°C, HRMS calcd for $C_{19}H_{23}FN$ O 342 1851 found 342 1798

Example 2d

(7RS 9aSR)-7 ((2 4-Difluoro)phenoxymethyl)- mp 242.5-244°C HRMS calcd for $C_{9}H_{22}F_{2}N$ O 360 1762 found 360 1775

Example 2e

(7RS 9aSR)-7-(3 4-Difluorophenoxy)methyl mp 239-240°C HRMS calc for C H_{22}F N O 360 1762 found 360 1745

Example 2f

(7RS,9aSR)-7 ((3-Fluoro)phenoxymethyl)- mp 242-243°C HRMS calc for C H_{23}FN O 342 1856 found 342 1851

USERSDOCSNLA2195NLPELK\2WELMN DOC 13/98 PC9839C.10LK

EXPRESS MAIL NO EL639590880S

09368984 080599

Example 2g

(7RS,9aSR)-7-(2 Naphthoxymethyl)- mp 143-145°C HRMS calc for $C_{23}H_{25}N O$ 374.2107 found 374.2097

Example 2h

(7RS 9aSR)-7-(1 Naphthoxymethyl) mp 243-245 C; HRMS calc for $C_{23}H_{25}N O$ 374.2107 found 374.2098

Example 2i

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluoro-3-methylphenoxy)methyl mp 232-233°C HRMS calc for $C_{20}H_{24}FN O$ 356 2012 found 356 1992

Example 2j

(7RS,9aSR)-7-((3-Carbomethoxy)phenoxymethyl); mp 194-196°C HRMS calc for $C_{21}H_{25}N O$ 382.2005 found. 382 2010

Example 2k

(7RS 9aSR)-7-(5-Fluoroquinolin-8-yloxy)methyl, mp 218-220°C, HRMS calc for $C_{22}H_{25}FN O$ (MH+) 394.2043 found 394.2059

Example 2l

(7RS 9aSR)-7-((2 Methoxy-5-(1-methyl)ethyl)phenoxy)methyl mp 94-99°C HRMS calcd for $C_{23}H_{32}N O_2$. 396 2518 found 396 2504

Example 2m

(7RS 9aSR)-7-((2-Methoxy-3-(1-methyl)ethyl)phenoxy)methyl mp 219-221°C, HRMS calcd for $C_{23}H_{32}N O_2$. 396.2518, found 396.2522

Example 2n

(7RS,9aSR)-7-((2-Methoxy-4-acetyl)phenoxy)methyl mp 224 C (dec) HRMS calcd for $C_{22}H_{28}N O$ 396.215, found 396.210

Example 2o

(7R,9aS)-7-(3-(1-Methyl)ethylphenoxy)methyl mp 70-120°C (dec); HRMS calcd for $C_{22}H_{30}N O$ 366.2413 found 366.2420

Example 2p

(7R,9aS)-7-((2-Methoxy)phenoxy)methyl- mp 213-215 C HRMS calcd for $C_{20}H_{28}N O$ 354 2050 found 354 2093

Example 2q

(7R 9aS)-7-((4-Acetamido)phenoxy)methyl mp 192 C HRMS calcd for $C_{21}H_{27}N O_2$ 381 2159 found 381 2120

EXPRESS MAIL NO. EL639590885US

6650080 +86899360

Example 2r

(7R,9aS)-7-(4-(1 1-Dimethyl)ethyl-phenoxy)methyl mp 237-244°C (dec); HRMS calcd for $C_{23}H_{32}N O$ 380.2576 found 380 2674

Example 2s

(7R 9aS)-7-(3-(1 1 Dimethyl)ethyl-phenoxy)methyl; mp 229-230°C; HRMS calcd for $C_{23}H_{32}N O$ 380.2576 found 380 2577

Example 2t

(7R,9aS)-7-(2-(1 1-Dimethyl)ethyl-phenoxy)methyl mp 240-241°C, HRMS calcd for $C_{23}H_{32}N O$ 380.2576 found 380 2580

Example 2u

(7R,9aS)-7-(4-Methoxy-phenoxy)methyl mp 219-222°C HRMS calcd for $C_{20}H_{25}N O_2$ 354.2050 found 354.2063

Example 2v

(7R,9aS)-7-(3-Methoxy-phenoxy)methyl mp 113-115°C, HRMS calcd for $C_{20}H_{25}N O$ 354.2056 found 354.2041

Example 2w

(7R,9aS)-7-(3-Acetamido-phenoxy)methyl, mp 156-158°C HRMS calcd for $C_{21}H_{27}N O$ 381.2165 found 381.2160

Example 2x

(7R,9aS)-7-(2-Cyano-phenoxy)methyl mp 250-252 C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}N_2O$ 349 1903 found 349 1932.

Example 2y

(7R,9aS)-7-(3-Cyano-phenoxy)methyl mp 241 5-243 C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}N_2O$ 349 1903 found 349 1897

Example 2z

(7R,9aS)-7-(3-Dimethylamino-phenoxy)methyl mp 80-82°C HRMS calcd for $C_{21}H_{28}N O$ 367.2372 found 367.2357

Example 2aa

(7R,9aS)-7-(3,4-Difluoro-phenoxy)methyl mp 252-254 C HRMS calcd for $C_{20}H_{22}F_2N O$ 360 1782 found 360 1763

Example 2ab

(7S,9aR)-7-(4-Fluoro-phenoxy)methyl mp 281 282°C, HRMS calcd for $C_{20}H_{23}FN O$ 342 1856, found 342 1841

USERS\DOCS\LA21\55\LP\CLIS2W\4701 DOC 25/01 PCS0/0C XLS

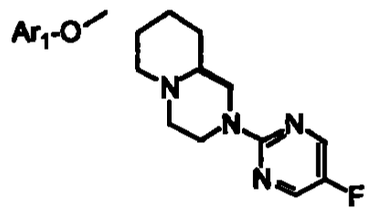
EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

09368984 0805099

1 of 3

EXAMPLE 3

(7R,9aS)-7-(Substituted)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8,9,9a octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazines



Compounds of the above formula were prepared according to Example 1 using (7R 9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazine (Preparation 5) and the appropriate phenol Purification was generally accomplished by flash silica gel chromatography using mixtures of ethyl acetate and hexane or mixtures of chloroform and methanol as the eluting solvent. The stereochemical configuration 7-substituent, melting point of the monohydrochloride salt and HRMS or ^{13}C NMR data are shown

Example 3a

(7R 9aS)-7-(3-Cyanophenoxy)methyl mp 192-194°C HRSM calcd for $C_{20}H_{22}FN_5O$ 367 1808 found 367 1821

Example 3b

(7R,9aS)-7-(4-Cyanophenoxy)methyl mp 256-257°C HRSM calcd for $C_{20}H_{22}FN$ O 367 1808 found 367 1793

Example 3c

(7R,9aS)-7-(2-Methoxy-3-(1-methyl)ethyl-phenoxy)methyl, mp 286°C HRSM calcd for $C_{23}H_{3}$ FN O_{2} 414.2424 found 414.2418

Example 3d

(7R,9aS)-7-(2-Fluorophenoxy)methyl mp 209-210°C, HRSM calcd for C $_{9}H_{22}F_{2}N$ O 360 1762 found 360 1767

Example 3e

(7R 9aS)-7-(3-Fluorophenoxy)methyl mp 229-232°C HRSM calcd for $C_{19}H_{22}F_{2}N$ O 360 1767 found 360 1755

Example 3f

(7R,9aS)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl, mp 249-254°C HRSM calcd for $C_{19}H_{22}F_{2}N$ O 360 1767 found 360 1741

EXPRESS MAIL NO. EL639590888US

6650080 09368984

191

Example 3g

(7R,9aS)-7-(3,4-Difluorophenoxy)methyl mp 229-236°C, HRMS calcd for C H F N O 378 1667 found 378 1660

Example 3h

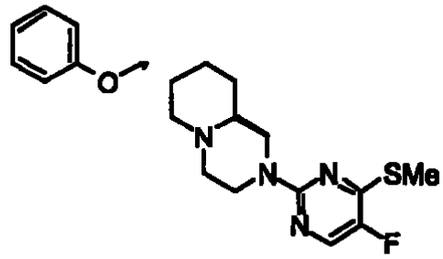
(7R,9aS)-7-(3 5-Difluorophenoxy)methyl mp 248-250°C HRSM calcd for $C_{8}H_{21}F$ N O 378 1667 found 378 1680

Example 3i

(7R 9aS)-7-(4-Iodophenoxy)methyl mp 284-286°C HRMS calcd for $C_{8}H_{22}FIN$ O 468 0822 found 468.0785

EXAMPLE 4

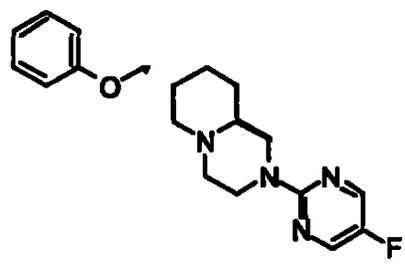
(7RS,9aSR)-7-Phenoxymethyl-2-(5-fluoro-4-thiomethylpyrimidin-2-yl) 2,3,4,6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Example 1 using phenol and (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluoro-4-thiomethyl) pyrimidin-2-yl)-2,3 4 6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine (Preparation 6). mp (HCl) 192 198°C. Anal calcd for $C_{20}H_{25}FN$ OS C, 61 82, H 6 49 N 14 42 Found C 61.52 H 6.56 N 14 42.

EXAMPLE 5

(7RS,9aSR) 7-Phenoxymethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 3 74 g (9 63 mmol) of (7RS 9aSR)-7-phenoxymethyl-2-(5-fluoro-4-thiomethylpyrimidin 2-yl)-2 3 4 6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Example 4) in

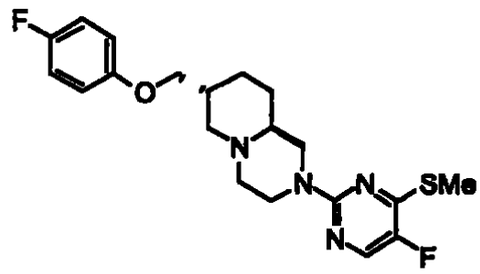
EXPRESS MAIL NO. EL639590885US

192

200 mL of ethanol was treated with 0 3 g of Raney nickle and the mixture was refluxed for 2 h An additional 0.3 g of catalyst was added and reflux continued for 24 h A third quantity of catalyst (0.3 g) was added and reflux continued for another 24 h A fourth quantity of catalyst (0 3 g) was added and refluxed for 4 h. The mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite washing with ethanol and the filtrate was evaporated Purification by flash silica gel chromatography with methylene chloride and 99 1 methylene chloride:methanol gave 1 30 g (39%) of the title compound mp (HCl) 215-217°C HRMS calcd for $C_{19}H_{22}FN_5O$ 342 1851 found 342 1853

EXAMPLE 6

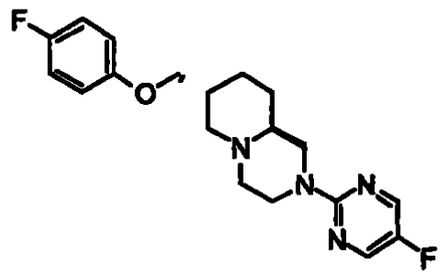
(7RS 9aSR) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(5-fluoro-4-thiomethyl-pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7 8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Example 1 using 4-fluorophenol and (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluoro-4-thiomethylpyrimidin 2-yl)-2 3,4 6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 6) mp (HCl) 201-210°C C NMR (base CDCl) δ 11 5 27 0 29.0 38.4 44.3 49 6 54.8 58 8 60 7 71.6 115 35, 115.45, 115 58 115 90 140.4 140 7 150 9 155.1 158 6 HRSM calcd for $C_{20}H_{24}F$ N OS 406 168 found 406.161

EXAMPLE 7

(7RS 9aSR) 7-(4-Fluorophenyl)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



EXPRESS MAIL NO. EL639590880S

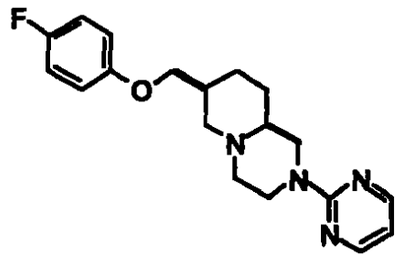
09368984 08050599

193

Using the procedure described in Example 5 8.23 g (20.3 mmol) of (7RS 9aSR)-7 (4-fluorophenoxy)methyl-2-(5-fluoro-4-thiomethylpyrimidin-2-yl)-2 3,4,6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine gave 3.4 g of the title compound mp (HCl) 249-253 C Anal calcd for $C_{18}H_{22}F_2N$ O HCl C 57.50 H 5.84, N 14 12 found C, 57.40 H, 5.84, N 13 99

EXAMPLE 8

(7SR,9aSR) 7-((4-Fluorophenoxy)methyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine



A solution of 0 600 g (2 43 mmol) of (7SR 9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3 4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (US Pat 5,122,525) and 0 34 mL (2 7 mmol) of triethylamine in 10 mL of methylene chloride at 0°C was treated with 0.20 mL (2.5 mmol) of methanesulfonyl chloride After 10 min, the mixture was diluted with water basified with 1 M NaOH separated and the mixture was extracted with more methylene chloride (2x) The combined organic layers were washed with water (1x), dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated to give 0 77 g (2 6 mmol) of mesylate

A solution of 0 82 g (7 3 mmol) of 4-fluorophenol in 8 mL of DMF was treated with 0 35 g (8.8 mmol) of sodium hydride (60% oil dispersion) and allowed to react for 2 h at 40-50°C The reaction mixture was cooled to room temperature and a solution of 0 77 g (2.6 mmol) of the above mesylate in 8 mL of DMF was added The reaction was then heated at 100 C for 16 h After cooling to room temperature the solvent was evaporated the residue taken up in water the pH adjusted to 2 with 1 M HCl and washed with ethyl acetate. The aqueous phase was made basic (pH 11) with 1M NaOH and extracted with ethyl acetate (3x) The combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered and evaported to give 0 430 g of crude product. Purification by silica gel flash chromatography eluting with 90 10 ethyl acetate-hexane gave 0.340 g (38%) of the title compound A salt was prepared by mixing an ethanol-ethyl acetate solution of 0.29 g free base with a solution of 98 mg of maleic acid in ethanol and evaporating to dryness. The white solid was triturated with ether and dried *in vacuo* to give 0 35 g of salt mp (-C H O) 128-139°C ^{13}C NMR (base, $CDCl_3$) δ 24.8, 25 2, 33.8 43 6 49 1 54 9 58 6 61 1 69 5 109 7 115 48 115 25 115 58 115.83 155.4 157 7

USERS\DOCS\LA2\193\LP\EL639590 88US DOC 13/98/01 PCM3/HC 10:X

EXPRESS MAIL NO. EL639590 88US

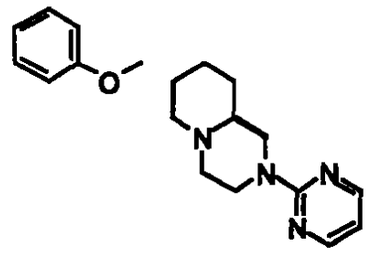
09358894 080599

194

161 5 Anal calcd for $C_{19}H_{23}N$ OF C 66.64 H 6 77 N 16 36 Found C, 66.28, H, 7.02, N 16 45

EXAMPLE 9

(7RS 9aSR) 7-Phenoxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine



A solution of 1.0 g (4 0 *mmol*) of (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3,4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 3) in 20 mL dry methylene chloride was cooled to 0°C and treated with 0.57 mL (4.4 mmol) of triethylamine and 0.33 mL(4.2 mmol) of methanesulfonyl chloride dropwise After 15 min water was added and the pH adjusted to 11 with 1N NaOH The layers were separated and the aqueous phase was extracted with methylene chloride (2x) The combined organic phase was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 1.0 g (76%) of mesylate

A mixture of 10 mL of DMF 0 90 g (9 6 mmol) of phenol and 0.45 g (10.2 mmol) of NaH (60% oil dispersion) in a dry flask was stirred for 1.5 h at 40 50°C After cooling to room temperature the above mesylate was added in 10 mL of DMF and the solution was heated at 100 110°C for 16 h After cooling to room temperature water was added the pH adjusted to 11 with 1N NaOH and the mixture extracted with ethyl acetate (3x), dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated. The crude product was triturated with a few mL of water re-dissolved in ethyl acetate dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Flash chromatography on silica gel with ethyl acetate gave 0 68 g of the free base as a white solid mp (2HCl) 218-223°C C NMR (base, $CDCl_3$) δ 27 0 29 0 36.4 43 6, 49 1 54.9 58 6 60 8 70.9 109.8 114.5 120 6 129.4 157 7 159.0 161.5 Calcd for $C_{19}H_{24}NO$ 2HCl. C, 57.43 H 6 60 N 14 10 found C 57 54 H 6.88 N, 13.83

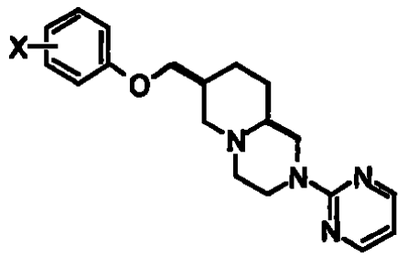
665080 +86893E60

USERSDOCSNLAXHSRLPELEVIN NR DOC 31601 PCNOVAC ELK
EXPRESS MAIL NO. EL639590880US

195

EXAMPLE 10

7-(Substitutedphenoxymethyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazines



Compounds of the above formula were prepared according to Example 8 from (7SR,9aSR)-7-hydroxymethyl-2 (pyrimidin-2-yl)-2,3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazines (US Pat. 5,122 525) and the appropriate phenol Purification was generally accomplished by flash silica gel chromatography using mixtures of ethyl acetate and hexane or mixture of chloroform and methanol as the eluting solvent. The stereochemical configuration 7-phenoxymethyl substitutent, melting point of the monohydrochloride salt and HRMS or combustion analysis or C NMR data are shown

Example 10a

(7SR,9aSR)-7-(4-Acetamidophenoxy)methyl; mp 123°C (dec); ^{13}C NMR (base $CDCl_3$)- δ 24 3, 24 8 25 1 33 7 43 6 49 1 54 8 56 6 61 1 69 1 109 7 114 9 121 9 130.9 158.2 157 7 161 5, 168.3

Example 10b

(7SR,9aSR)-7-((4-Trifluoromethyl)phenoxy)methyl mp 104-119 °C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}F_3N_2O$ 392 1819 found 392 1833

Example 10c

(7SR,9aSR)-7 ((4-Methoxy)phenoxy)methyl mp 112 114°C Anal calcd for $C_{20}H_{26}N_2O_2$ HCl C 61.44 H 6.96 N 14.33 Found C 61.23, H 7.29 N 14 51

Example 10d

(7SR,9aSR)-7-((4-Carboethoxy)phenoxy)methyl; mp 189-191 C HRMS calcd for $C_{22}H_{30}N_2O_3$ 396.2162 found 396.2179

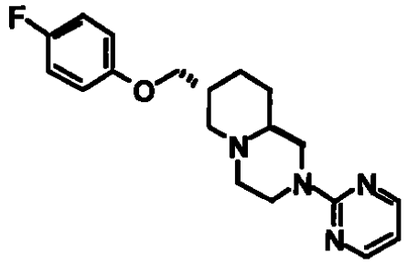
USERS\DOCS\LA2 \ERL\PKL\EXW\4\NEW DOC 13/98 PCN/DC ELK

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

19

EXAMPLE 11

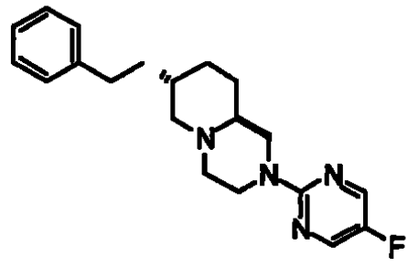
(7R,9aS) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Preparation 3 with 2-chloropyrimidine and (7R,9aS)-7-(4 fluorophenoxy)methyl-2,3 4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 8) mp (HCl) 283-285°C HRMS calcd for C $H_{23}FN$ O 342 1856 found 342 1867

EXAMPLE 12

(7R,9aS)-7-(2-Phenyl)ethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 3 75 g (14.1 mmol) of (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 5) 2.48 g (21.2 mmol) of N-methylmorpholine-N-oxide 5.0 g of 4 Å molecular sieves, 0.495 g (1.41 mmol) of tetrapropylammonium per-ruthenate, and 375 mL of methylene chloride was stirred at ambient temperature for 2 h The reaction was quenched with saturated sodium thiosulfate and filtered through Celite. The filtrate was washed with brine dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 95 5 chloroform:methanol gave 2 27 g (61%) of (7R 9aS)-7-formyl-2 (5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3 4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

A solution of 1 70 g (4 38 mmol) of benzyl triphenyl phosphonium chloride in 20 mL of dry THF was chilled to -78 °C and treated with 1 75 mL (4.38 mmol) of n-butyllithium (2.5 M in hexane). After 15 min 1.05 g (3 98 mmol) of (7R,9aS)-7-formyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

6650080 h8689E60

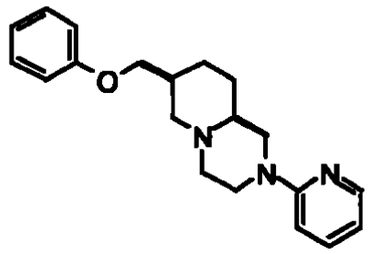
09358984 08050599

2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine in 20 mL of dry THF was added dropwise over 30 min the cooling bath was removed and the solution allowed to warm slowly to ambient temperature overnight (16 h) The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl ether and water The organic layer was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with petroleum ether:ethyl ether in ratios from 4:1 to 3:1 gave the following isomers of 7-(2-phenyl)ethenyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine: E-(7S,9aS), 0 19 g (Rf = 0 75 with 3:1 hexane:ethyl acetate); Z-(7R,9aS) 0 16 g (Rf 0.47 with 3:1 hexane:ethyl acetate); E-(7R,9aS), 0 46 g (Rf = 23 with 3:1 hexane ethyl acetate)

A mixture of 0 15 g (0.44 mmol) of Z-(7R,9aS)-7-(2-phenyl)ethenyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine 0 015 g of 10% palladium on carbon and 25 mL of ethanol was shaken under 40 psig of hydrogen gas in a Parr apparatus for 6 h. The mixture was filtered through Celite and the filtrate concentrated to give 0 124 g (83%) of (7R,9aS)-7-(2-phenyl)ethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrid [1,2-a]pyrazine. mp (-HCl) 250-252 °C. HRMS calcd for $C_{20}H_{26}FN_5O$ (MH$^+$) 341.2142 found 341.2126

EXAMPLE 13

(7SR,9aSR) 7 Phenoxymethyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



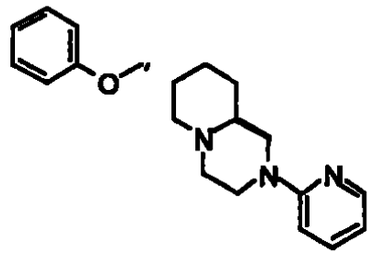
The title compound was prepared according to Example 8 from phenol and (7SR,9aSR)-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-2-pyridin-2-yl-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (US Pat 5,122,525) ^{13}C NMR (base $CDCl_3$): δ 24.8, 25.3, 33.8, 45.1, 50.7, 54.8, 56.6, 61.0, 68.8, 107.1, 113.1, 114.7, 120.5, 129.4, 137.4, 148.0, 159.3, 159.4. HRMS calcd for $C_{20}H_{25}N_5O$ 323.2000 found 323.2003

USERS\DOCS\LA3 \KNL\PKL\KSW\SI DOC 3/98 PCM\DC ELK
EXPRESS MAIL NO. EL163959028 US

195

EXAMPLE 14

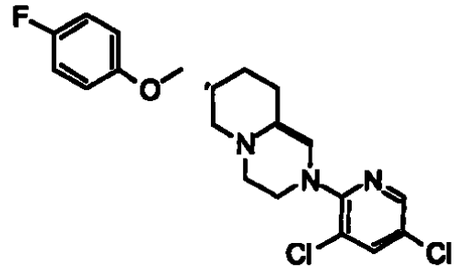
(7RS 9aSR) 7-Phenoxymethyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Example 9 from (7RS 9aSR)-hydroxymethyl-2-(pyridin-2-yl)-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 11) and phenol mp (HCl) 238-241°C ¤C NMR (base, $CDCl_3$): δ 27 0 29 2 36.4 45.2 50 8, 54.8 58.8, 60 7 70 9 107 0 113.2 114 5 120 7 113 2, 114 5, 120 7 129.4, 137 5 148.0 159 0, 159.4. Anal calcd for $C_{20}H_{25}N_3O$ C 74.26 H 7 79· N 12.99· found C 74 12 H 7.84 N 12.86

EXAMPLE 15

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(3,5-dichloropyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 0 75 g (4 4 mmol) of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3 4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine 4.02 g (22.1 mmol) of 2,3 5-trichloropyridine 1 12 g (10.6 mmol) of sodium carbonate and 30 mL of isoamylalcohol was refluxed for 72 h. The mixture was cooled to room temperature, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium carbonate The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 95:5 chloroform-methanol to give 1 10 g (80%) of (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(3 5-dichloro-pyridin-2-yl)-2,3,4 6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

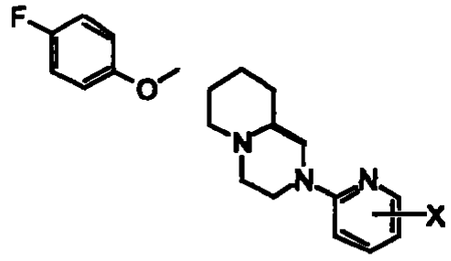
09368984 080599

199

A solution of 0 50 g (1.58 mmol) of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(3,5-dichloro-pyridin-2-yl)-2 3,4,6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine in 40 mL of THF with 0.266 g (2 32 mmol) of 4-fluorophenol 0.498 g (1 90 mmol) of triphenylphosphine and 0.30 mL (1 90 mmol) of diethyl azodicarboxylate was stirred at room temperature for 16 h The mixture was diluted with ethyl acetate and treated with excess HCl(g) in ether The solvent was evaporated and the residue washed repeatedly with 1 1 ethyl acetate ether The white powder was dissolved in chloroform washed with 1M NaOH (2x), dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated The crude product was purified by flash silica gel chromatography with 50 50 ethyl acetate hexane to give 0 566 g (87%) of title compound mp (HCl) 247-248°C ^{3}C NMR (base $CDCl_3$). δ 27 1 29.0 36.4 49 0 54.4 54.8 58.6 60 7 71 7 115.36, 115.47 115.59 115 89 122 3, 124.0 138.2, 155 1 155.6, 158.6 158.8 HRMS calc for $C_{20}H_{22}Cl_2FN_3O$ 409 1124 found 409 1141

EXAMPLE 16

7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(substituted-pyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazines



Compounds were prepared according to Example 15 from (7RS,9aSR)-7 hydroxymethyl-2,3 4 6,7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (US Pat. 5,328 874), using the appropriate 2-chloro or 2-bromo pyridine in the first step and 4-fluorophenol in the second step Purification was generally accomplished by flash silica gel chromatography using mixtures of ethyl acetate and hexane or mixtures of chloroform and methanol as the eluting solvent. The stereochemical configuration substituted pyridin 2-yl substitutent, melting point of the monohydrochloride salt and HRMS data are shown

Example 16a

(7RS 9aSR) 2-(3-Cyanopyridin-2-yl) mp 194-195 C HRMS calcd for $C_{21}H_{23}FN_4O$ 366 1855 found 366 1845

Example 16b

(7RS 9aSR) 2-(4-Methylpyridin-2-yl); mp 264-266°C HRMS calcd for C $H_{24}FN_3O$ 355 2060 found 355 2075

USER1:DOCPA:A21NSZ:LPKLSV2W 16h DOC 35881 PCT/EP/C:KLK

EXPRESS MAIL NO. EL639590 88 US

09368998 0650080

Example 16c

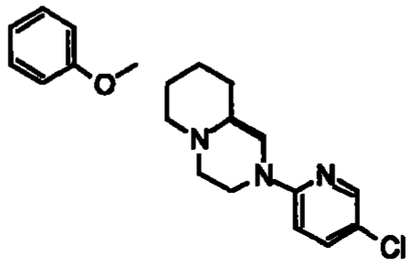
(7RS 9aSR) 2-(5-Bromopyridin-2-yl); mp 214-215°C· HRMS calcd for $C_{20}H_{22}BrFN$ O 419 1008 found 419 1037

Example 16d

(7RS 9aSR) 2-(3-Chloropyridin-2-yl) mp 174-175°C HRMS calcd for $C_{20}H_{22}ClFN_3O$· 375.1514 found 375 1528

EXAMPLE 17

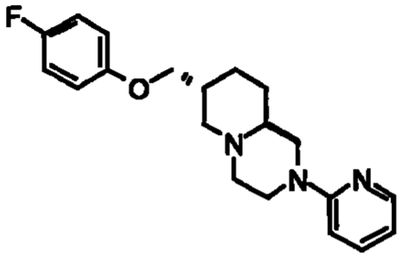
(7RS 9aSR) 7-Phenoxymethyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-2,3,4,6,7 8,9 9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Example 15 using 2,5-dichloropyridine, (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4 6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazine (US Pat. 5 326,874) and phenol mp (HCl) 218-224°C C NMR (base $CDCl_3$) δ 27.0 29 1 36.4, 45.3 50 9 54 6 58.8 60.5 70 9 107.8 114.5, 120 1 120 7 129 4 137 1 146.2 157 6 159 0 Anal calcd for $C_{20}H_{24}ClN$ O C 67 12 H 6 76 N 11 74, found C 67 22 H 6 85 N 11 49

EXAMPLE 18

(7R,9aS) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3 4,6,7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



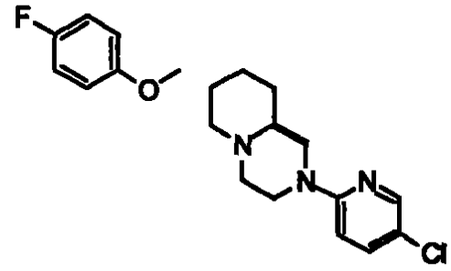
The title compound was synthesized according to Preparation 11 using 2 bromopyridine and (7R,9aS)-7-(4-fluorophenoxy)methyl 2,3 4 -5 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

pyrido[1 2-a]pyrazine (Preparation 8) mp (HCl) 261-263°C. HRMS calcd for $C_{20}H_{24}FN_3O$ 341 1903 found 341 1928

EXAMPLE 19

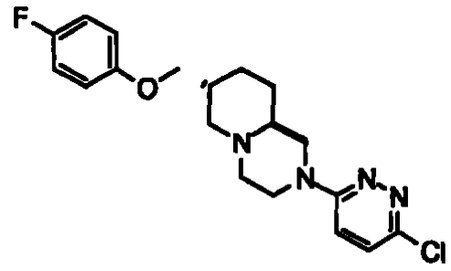
(7R,9aS)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Preparation 11 using 2,5-dichloropyridi e and (7R,9aS)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2,3,4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 8) mp (HCl) 237-238°C. C NMR (base $CDCl_3$) δ 27.0, 29 1 36.4 45 3 50 9 54.6 58 7 60.5 71.6 107 7 115.36 115.47 115.60 115.90 120 1 137 1 146.3, 155 1 155.6 157 6, 158.6. HRMS calcd for $C_{20}H_{23}ClFN_3O$ 376.1514 found, 375 1544

EXAMPLE 20

(7R 9aS)-7-(4-Fl orophenoxy)methyl-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,3,4,6,7 8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



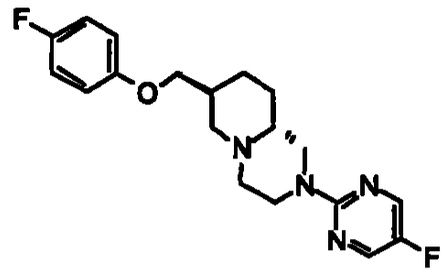
The title compound was prepared according to Preparation 3 with 3 6-dichloropyridazine and (7R,9aS)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine. mp (HCl) 265-270°C C NMR (base $CDCl_3$): δ 26.8 29.0 36.4 45.1 50.4 54.4 58 6 60.3 71 5 115.2 115.3 115 4, 115 6 115 9 126 7 146 7 155.0 155 6 158 76 158 82 HRMS calcd for $C_{19}H_{22}ClFN$ O 376 1461 found 376 1453

EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

09358984 08059/99

EXAMPLE 21

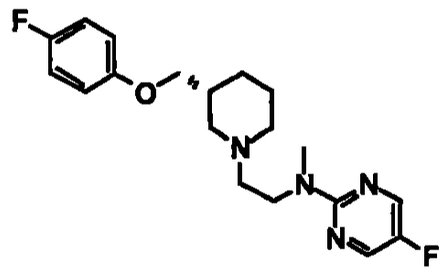
(7S 9aR) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Preparation 3 with 2-chloro-5-fluoropyrimidine and (7S 9R)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2 3 4 6 7 8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 9) mp (HCl) 251 252°C C NMR (base $CDCl_3$): δ 27 0 29 0 36 4, 44 3 49 8 54 8 58 8 60 7 71 6 115 35, 115 45 115 59 115.89 145.0 146.3, 149 9 153.2 155 1 155 6 158 7 158.8 HRMS calcd for C H_{22}F N O 360 1762 found 360 1763

EXAMPLE 22

(7R,9aR) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7 8 9,9a octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Preparation 3 with 2-chloro-5-fluoropyrimidine and (7R 9R)-7-(4 fluorophenoxy)methyl-2,3 4 6 7 8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 10) mp (HCl) 232 5-324 C C NMR (base $CDCl_3$): δ 24 8 25.1 33.6 44 3 49 7 54 8 56 6 61 0 69 5, 115.48 115.53 115.59 115.83 145 0 145 3 149 9 153.1 155 4 155.5 158.69 158 74 HRMS calcd for $C_{19}H_{22}F_2N$ O 360 1762 fo nd 360 1755

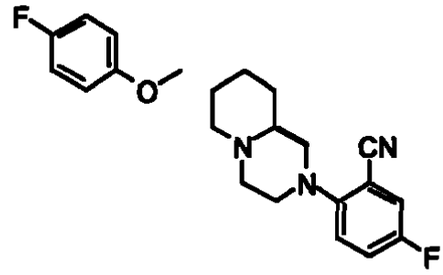
USERSDOCS\LA2 9SXLP\SLS3V MBA DOC 13/08 PCMSMC XLX EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

203

09368998 0855099

EXAMPLE 23

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(2-cyano-4-fluorophenyl) 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine



A mixture of 1 05 g (6 17 mmol) of (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine (US Pat. 5,326 874) and 1.29 g (9.25 mmol) of 2,5-difluorobenzonitrile in 20 mL of DMSO was heated at 100°C for 16 h. The mixture was cooled to room temperature acidified with 1M HCl washed with ether (3x) made basic with conc. ammonium hydroxide, and extracted with ethyl acetate (3x) The combined organic layers were washed with water (3x), dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by silica gel MPLC with 90:10 chloroform methanol gave 0 51 g of (7RS,9aSR)-7 hydroxymethyl-2-(2-cyano-4-fluorophenyl)-2,3,4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazine

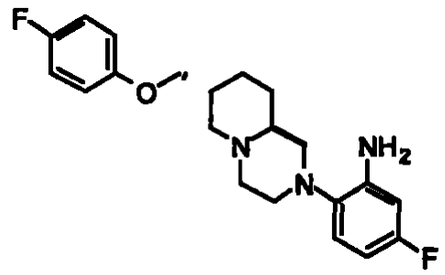
A solution of 0 51 g (1 8 mmol) of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(2-cyano-4-fluorophenyl)-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine 0.555 g (2 12 mmol) of triphenylphosphine, and 0 296 g (2 64 mmol) of 4-fluorophenol in 8 mL of dry THF was treated with 0.366 g (2.12 mmol) of diethyl azodicarboxylate and stirred at ambient temperature for 24 h The mixture was diluted with ether and 1M HCl was added until a gummy residue formed The layers were separated and the aqueous layer was washed with ether (3x) The aqueous layer was combined with the gummy residue and dissolved in a mixture of ethyl acetate and 10% ammonium hydroxide the layers were separated and the aqueous layer was extracted with more ethyl acetate (2x). The organic layers were evaporated the residue dissolved in chloroform washed with 1M NaOH (3x), dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated The product was dissolved in absolute ethanol filtered and evaporated to give 0.21 g of the title compound mp (HCl) 235-240°C HRMS calcd for $C_{22}H_{23}F\ N\ O^+$ 383.1809 found 383 1796

EXPRESS MAIL NO. EL639590 88 US

204

EXAMPLE 24

(7R,9aS)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(2-amino-4-fluorophenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 4 38 g (25 8 mmol) of (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2 3,4,6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine (preparation 1), 4 19 mL (38 7 mmol) of 2,5-difluoronitrobenzene and 5 46 g (51 5 mmol) of sodium carbonate in 25 mL of DMSO was heated at 95°C for 16 h The mixture was cooled to room temperature acidified with 1M HCl and washed with ethyl ether (3x) The aqueous layer was made basic with conc. ammonium hydroxide and extracted with ethyl acetate (3x) The combined organic layers were washed with water (3x) dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 90 10 chloroform methanol gave 6.19 g (78%) of (7R,9aS)-7 hydroxymethyl-2-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-2,3,4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

A solution of 3 0 g (9 7 mmol) of (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-2,3 4 6,7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine in 50 mL of methanol and 50 mL of THF was treated with 0 30 g of 10% Pd/C and treated with 30 psi of hydrogen in a Parr apparatus for 1 5 h The catalyst was removed by filtration and the red solution concentrated to give 2 65 g (98%) of (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(2-amino-4-fluorophenyl)-2,3,4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

A solution of 4 12 g (14 8 mmol) of (7R 9aS)-7-hydroxymethyl-2 (2-amino-4-fluorophenyl)-2 3,4 6,7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine, 2.48 g (22 2 mmol) of 4-fluorophenol and 4 65 g (17 7 mmol) of triphenylphosphine in 225 mL of THF was treated with 2 79 mL (17 7 mmol) of diethyl azodicarboxylate and stirred at room temperature for 4 days. The solvent was evaporated the residue dissolved in 1 1 ethyl acetate ethyl ether and the solution treated with HCl(g) in ether until precipitation ceased The mixture was filtered and the solid washed repeatedly with ethyl acetate The solid was dissolved in a mixture of chloroform and 1M sodium hydroxide the layers separated and the organic phase was dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography

EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

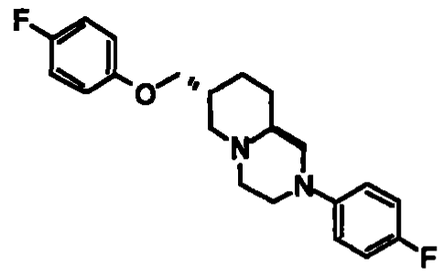
6650080 4868360

205

with 60 40 ethyl acetate:hexane gave 1 69 g (30%) of the title compound mp (HCl) 144-149°C HRMS calcd for $C_{21}H_{26}F_2N_2O$ 373.1966 found 373.1958

EXAMPLE 25

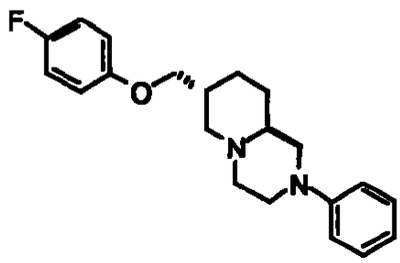
(7RS 9aSR) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(4-fluorophenyl)-2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 1.53 g (4 10 mmol) of (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(2-amino-4-fluorophenyl)-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]-pyrazine (Example 24) in 160 mL of THF was added to a solution of 1.21 mL (9 02 mmol) of 97% isoamyl nitrite in 100 mL of THF over a 2 h period After the addition was complete the solution was heated at reflux for 4 days. The solvent was evaporated the residue was dissolved in ethyl acetate and washed with 1M sodium hydroxide (3x) The organic phase was dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 50 50 ethyl acetate:hexane gave 0 75 g (52%) of a yellow solid mp (HCl) 221-223 C. HRMS calcd for $C_{21}H_{24}F_2N_2O$ 358.1857 found 358 1875

EXAMPLE 26

(7R,9aS) 7-Phenoxymethyl-2-phenyl-2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 0 500 g (1.89 mmol) of (7R,9aS)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2,3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 8) 0.400 g (2 84 mmol) of 4-fluoronitrobenzene and 0.401 g (3 78 mmol) of sodium carbonate in 15 mL of DMSO was heated at 95 C for 16 h The mixture was cooled to room temperature acidified with 1M HCl

EXPRESS MAIL NO. EL639590885US

09368984 080599

206 207

washed with ethyl ether (3x), basified with conc. ammonium hydroxide and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water and brine, dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 0 614 g of (7R,9aS)-7 (4-fluorophenoxy)-methyl 2-(4-nitrophenyl)-2 3 4 6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine.

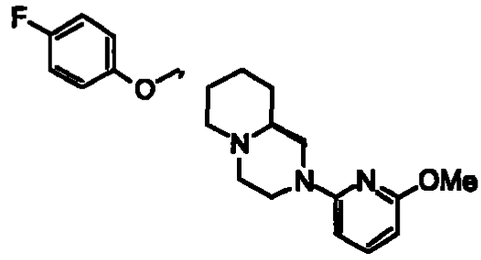
A mixture of 0 600 g (1.56 mmol) of (7R 9aS)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2 (4-nitrophenyl)-2,3 4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine and 90 mg of 10% Pd/C in 25 mL of THF was placed in a Parr hydrogenator at 30 psi for 4 h The catalyst was removed by filtration through Celite and the filtrate was evaporated to give 0.45 g (82%) of (7R 9aS)-7 (4-fluorophenoxy)methyl-2-(4-aminophenyl)-2,3,4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

A solution of 0 400 g (1 13 mmol) of (7R,9aS)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2-(4-aminophenyl)-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine in 20 mL of THF was added dropwise to a solution of 0.33 mL (2.48 mmol) of isoamyl nitrite in 15 mL of THF After the addition was complete the solution was refluxed for 24 h The solvent was evaporated the residue dissolved in ethyl acetate washed with 1M sodium hydroxide (3x), washed with brine (1x), dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with ethyl acetate gave 0 060 g (16%) of the title compound mp (HCl) 247 252 C HRMS calcd for $C_{21}H_{28}FN$ O 340 1951 found 340 1989

09368984 08059

EXAMPLE 27

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2 3,4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



According to the procedure reported by Wynberg (*J Org. Chem.* 1993, *58*, 5101) a solution 0 50 g (2 9 mmol) of racemic (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2 3,4 6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine in 10 mL of dry THF at 0°C was treated with 2.59 mL (6 5 mmol) of n-butyl lithium (2.5 M in hexane) The mixture was kept at 0 C for 30 min and at room temperature for 1 *h* and 0 39 mL (2 94 *mmol*) of 2 6-dimethoxypyridine was added and the solution refluxed for 16 h After cooling to room temperature the mixture was poured into 1 M HCl and washed with toluene (3x) The aqueous layer was basified with 1 M NaOH and

USCRADOCSNLA2 [illegible] NB DOC 3568 PCMEINC UK

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

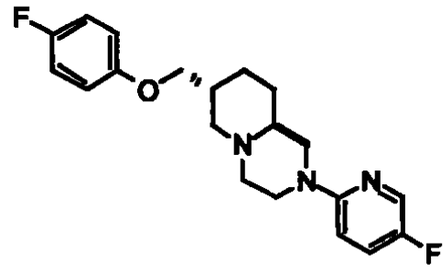
09368998 080599

extracted with toluene (1x) and ethyl acetate (1x) The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give a yellow oil Purification by flash silica gel chromatography with 9 1 chloroform methanol gave 0 304 g (37%) of (7RS,9aSR)-7 hydroxymethyl-2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2,3 4,6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine.

A solution of 0.30 g (1 1 mmol) of (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a] pyrazine, 0 182 g (1.62 mmol) of 4-fluorophenol and 0 340 g (1 30 mmol) of triphenylphosphine and 0.205 g (1.30 mmol) of diethylazodicarboxylate in 20 mL of THF was stirred at room temperature for 16 h The solvent was evaporated the residue dissolved in ether and extracted with 1M HCl (2x) The combined aqueous layers were basified with conc. ammonium hydroxide and extracted with ethyl acetate (3x) The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 50:50 ethyl acetate:hexane gave 0 300 g (75%) of yellow crystals mp (HCl) 228-230°C HRMS calcd for $C_{21}H_{28}FN_3O_2$ 371.2009 found 371.2001

EXAMPLE 28

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2 3,4,6,7,8,9 9a-octahydro-2-(5-fluoropyridin-2-yl)-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



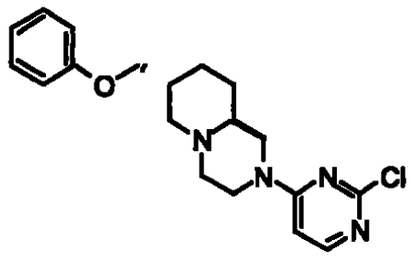
According to the procedure reported by Schwartz (*J Am. Chem Soc.* **1986**, *108*, 2445) a solution of 0 300 g (0 714 mmol) of (7RS 9aSR)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-(5-bromopyridin-2-yl)-2,3 4,6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Example 16) in 6 5 mL of THF hexane ethyl ether (4 1 1) under nitrogen was cooled to 100°C n-Butyl lithium (0 57 mL, 2 5 M in hexane) was added dropwise and the mixture stirred for 15 min N Fluorodibenzenesulfonamide (0 34 g 1 07 mmol) in ethyl ether was added the solution stirred for 20 min and then allowed to warm to room temperature over 20 h Water was added and the mixutre extracted with ethyl acetate (3x) dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 50 50 ethyl acetate.hexane gave 0 038 g (15%) of the title compound mp (HCl) 214-215 C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}F_2N$ O 359 1809 fou d 359 1795

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

208

EXAMPLE 29

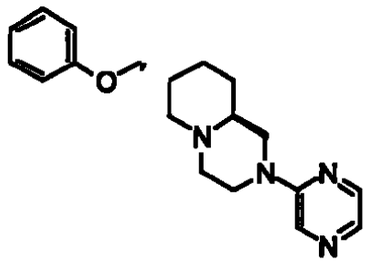
(7RS 9aSR) 7 Phenoxymethyl-2-(2-chloropyrimidin-4-yl)-2,3,4,6,7 8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (US Pat. 5,326,874) and 2,4-dichloropyrimidine were combined according to Preparation 3 The product from this reaction was coupled with phenol according to Example 1 to give the title compound mp (HCl) 227 233°C (dec) HRMS calcd for $C_{19}H_{23}ClN_4O$ 358 1580 found 358 1580

EXAMPLE 30

(7RS 9aSR) 7-Phenoxymethyl-2-(pyrazin-2-yl)-2,3,4,6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



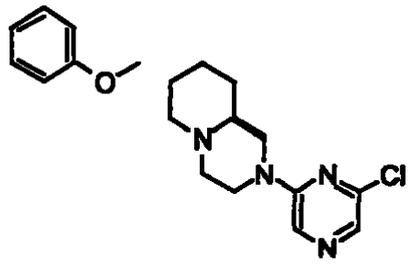
A mixture of (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4 6 7 8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2a]pyrazine (US Pat 5,326 874) and 2-chloropyrazine were combined according to Preparation 3 The product from this reaction was coupled with phenol according to Example 1 to give the title compound mp (HCl) 217 219 C HRMS calcd for $C_{19}H_{24}N_4O^+$ 324 1945, found 324.1981

665080 +86893660

209

EXAMPLE 31

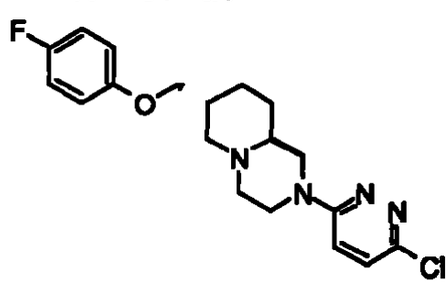
(7RS,9aSR) 7-Phenoxymethyl-2-(6-chloropyrazin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3 4 6,7 8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazine (US Pat. 5,326,874) and 2 6-dichloropyrazine were combined according to Preparation 3. The product from this reaction was coupled with phenol according to Example 1 to give the title compound mp (HCl) 247°C (dec). HRMS calc for $C_{18}H_{23}ClN_4O$ 358.1560 found 358 160

EXAMPLE 32

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazine (US Pat. 5,326 874) and 3,6-di-chloropyridazine were combined according to *Preparation 3 The product from this reaction was coupled with 4-fluorophenol according to* Example 1 to give the title compound mp (HCl) 255°C (dec) HRMS calc for $C_{18}H_{22}ClFN_4O$ 376 1461 found 376 1458

USERS\DOCS\LA2 93\LPKLK H0 DOC 3588 PCM97C KLK

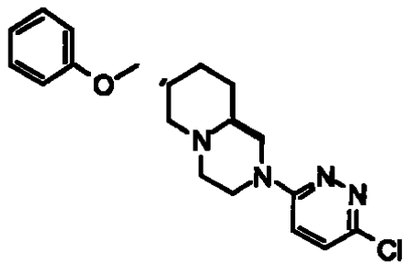
EXPRESS MAIL NO. EL/639590885US

09368984 0650800

210

EXAMPLE 33

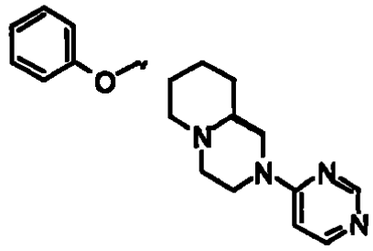
(7RS,9aSR) 7-Phenoxymethyl-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2 3,4 6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazine (US Pat 5 326 874) and 3 6-dichloropyridazine were combined according to Preparation 3 The product from this reaction was coupled with phenol according to Example 1 to give the title compound mp (HCl) 265°C (dec) HRMS calcd for $C_{19}H_{23}ClN_4O$ 358 1555 found 358 1550

EXAMPLE 34

(7RS,9aSR)-7-Phenoxymethyl-2-(pyrimidin-4-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



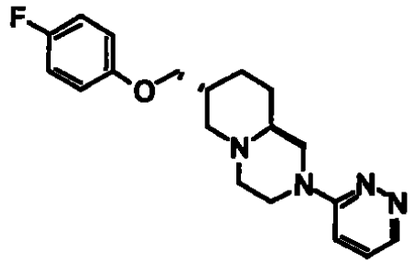
A mixture of 0 110 g (0.307 mmol) of (7RS,9aSR)-7-phenoxymethyl-2-(2 chloropyrimidin-4-yl)-2,3 4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Example 29) 20 mg f 10% Pd/C and several drops of con hydrochloric acid in 30 mL of ethanol were shaken under 50 psi of hydrogen gas at room temperature for 6 h The mixture was filtered through Celite and the filtrate was evaporated The residue was basified with conc. ammonium hydroxide extracted with chloroform dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with a solvent gradient from 100% chloroform to 95 5 chloroform methanol gave 0 020 g (20%) of the title compound mp (HCl) 265°C (dec) HRMS calc for $C_{18}H_{24}N_4O$ 324 1945 found 324 1970

242
21

09368998 h8650800

EXAMPLE 35

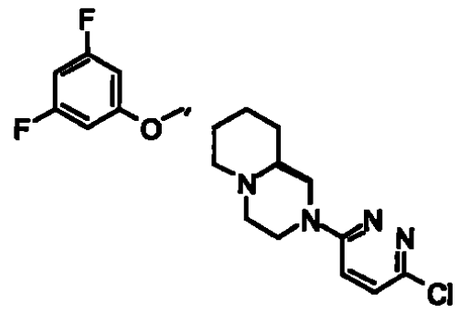
(7RS,9aSR) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(pyridazin-3-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 0 150 g (0.363 mmol) of (7RS 9aSR)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2 3,4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Example 32) 0 10 mL (0 72 mmol) of triethylamine and 20 mg of 10% Pd/C in 10 mL of ethanol were shaken under 50 psi of hydrogen for 18 h The mixture was filtered through Celite and the filtrate was evaporated The residue was dissolved in chloroform, washed with water dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated mp (HCl) 246-250°C HRMS calcd for $C_{19}H_{23}FN$ O 342 1851 found 342 1826

EXAMPLE 36

(7R,9aS)-7-(3,5-Difluorophenoxy)methyl-2-(6-chloropyridazin-3-yl) 2,3 4,6 7 8 9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of (7R 9aS)-N-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4 6 7 8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (WO 93/25552) and 3,5-difluorophenol were coupled followed by N BOC deprotection according to Preparation 9 The product from this reaction was coupled with 3 6-dichloropyridazine according to Preparation 3 to give the title compound mp (HCl) 254 259°C C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 7 28 9 36 1 45 1 50 4 54 3, 58.4 60 3 71.4 96 3 95 0 98 4 115 2 128 8 146.8 158 8

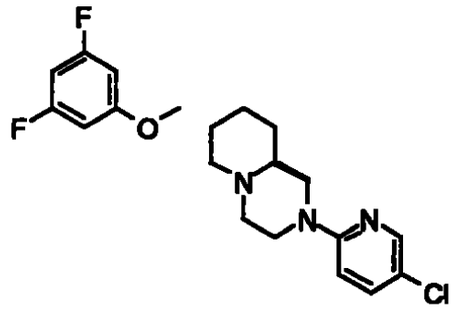
USERS\DOCS\LA3 \$\$\LPKLIGJW \$\$ DOC 1588 PCM\$\$C XLK
EXPRESS MAIL NO. EL629590805US

212

6650080 +8689260

EXAMPLE 37

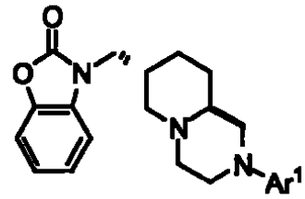
(7R,9aS) 7-Phenoxymethyl-2-(6-chloropyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of (7R,9aS)-N-BOC-7-hydroxymethyl-2 3,4 6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine (WO 93/25552) and 3 5-difluorophenol were coupled followed by N-BOC deprotection according to Preparation 9 The product from this reaction was coupled with 2,5-dichloropyridine according to Preparation 11 to give the title compound mp (HCl) 260-261 C HRMS calcd for $C_{20}H_{22}ClF_2N$ O 393 1419 found 393 1410

EXAMPLE 38

3-[(7R,9aS)-2-Heteroaryl-2,3,4,6,7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazin 7 ylmethyl]-3*H*-benzoxazol-2-ones



Compounds of the above formula were synthesized from 3-[(7R,9aS)-2,3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]-pyrazin 7-ylmethyl]-3*H*-benzooxazol-2-one (Preparation 12) and the appropriate heteroaryl chloride according to Preparation 5 Purification was generally accomplished by flash silica gel chromatography using mixtures of ethyl acetate and hexane or mixtures of chloroform and methanol as the eluting solvent. The 2-substituent, melting point of the monohydrochloride and high resolution mass spectral data are shown

Example 38a

2 (Pyrimidin-2-yl) mp 185-167 C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}N_5O_2$ 365 1852 found 365 1850

USBRNDOCSLA2 RENLPELEN 6HB DOC 3588 PCT/WC KLK

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

Example 38b

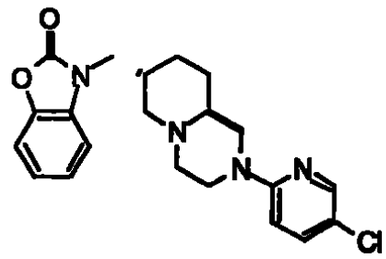
2-(5-Fluoropyrimidin-2-yl); mp 170-171°C; HRMS calcd for $C_{20}H_{22}FN_5O_2$ 383 1758 found 383 1809

Example 38c

2-(6-Chloropyridazin-3-yl) mp 176°C (dec); HRMS calcd for $C_{20}H_{22}ClN_5O$ 399 1457 found 399 1519

EXAMPLE 39

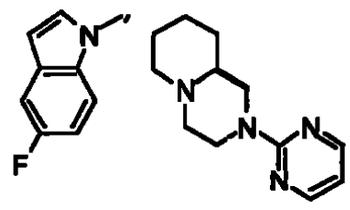
3-[(7R,9aS)-2-(5-Chloropyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a] pyrazin 7-ylmethyl]-3*H*-benzoxazol-2-one



The title compound was synthesized according to Preparation 11 from 3-[(7R,9aS)-2,3,4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]-pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-one (Preparation 12) and 2 5-dichloropyridine mp (HCl) 247-248°C HRMS calcd for $C_{21}H_{23}ClN_5O$ 398 1510 found 398 1484

EXAMPLE 40

(7RS,9aSR) 7-(5-Fluoroindol-1-ylmethyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was synthesized according to Example 9 from (7RS 9aSR)-7 hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 3) and 5-fluoroindole mp (HCl) 70-72 C HRMS calcd for $C_{22}H_{25}FN_5$ (MH) 366 2094 found 366.2104

USERS\DOCS\LA2193\PELRMW 99 DOC 2999 PC999C 99.K

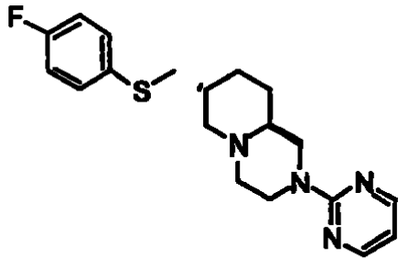
EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09356898 h8689E60

214

EXAMPLE 41

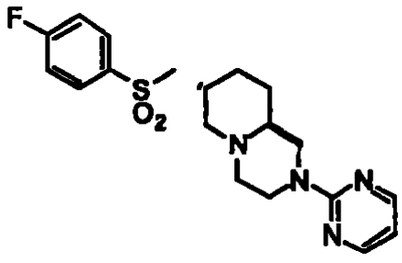
(7RS,9aSR) 7-(4-Fluorophenylsulfanyl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was prepared according to Example 1 from (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(2-pyrimidin-2-yl)-2 3,4 6,7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 3) and 4-fluorothiophenol mp (HCl) 99-101°C HRMS calcd for $C_{19}H_{22}FN$ S 358 1627 found 358 1683

EXAMPLE 42

(7RS 9aSR) 7-(4-Fluorophenylsulfonyl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 0 50 g (1 40 mmol) of (7RS 9aSR)-7-(4-fluorophenylsulfanyl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3,4 6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Example 41) and 1 13 g (5.59 mmol) of 3-chloroperbenzoic acid in 30 mL of chloroform was stirred at room temperature for 20 h The solution was partitioned with 1M sodium hydroxide the layers were separated the organic phase was dried (magnesium sulfate) filtered a d evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 67.33 chloroform.methanol gave 0 18 g (33%) of the title compound mp (HCl) 155-157°C HRMS calcd for C H_{22}FN O S. 390 1526, found 390 1483

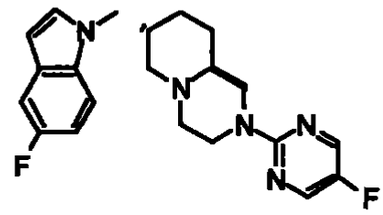
EXPRESS MAIL NO. EL639590885US

6 5080 4868980 09

215 214

EXAMPLE 43

(7R,9aS) 7-(5-Fluoroindol-1-yl)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7 8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 6 0 g (22 mmol) of (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine (WO 93/25552) and 3.41 mL (24.4 mmol) of triethylamine in 225 mL of dry methylene chloride was chilled to 0°C, and treated with 1.80 mL (23.3 mmol) of methanesulfonyl chloride in 75 mL of methylene chloride After stirring 1 h water was added and the pH adjusted to 12 with 15% sodium hydroxide The layers were separated and the aqueous phase extracted with methylene chloride The combined organic phase was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 7 73 g (100%) of (7R,9aS)-2-BOC-7 (methanesulfonyloxy)methyl-2,3,4 6 7 8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

A solutio of 8.41 g (62 mmol) of 5-fluoroind le in 250 mL of DMF was treated with 2.46 g (62 mmol) of sodium hydride (60% oil dispersion) and the mixture stirred at 50°C for 1 5 h Heating was stopped temporarily 7 73 g (22.2 mmol) of (7R,9aS)-2-BOC-7 (methanesulfonyloxy)methyl-2,3,4,6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine in 250 mL of DMF was added and the mixture stirred at 100°C for 2 h The mixture was cooled to room temperature diluted with water acidified to pH 2 with 6M hydrochloric acid and washed with ethyl acetate The aqueous phase was basified to pH 12 with conc. ammonium hydroxide and extracted with ethyl acetate (3x) The combined organic phase was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with ethyl acetate gave 3 09 g (36%) of (7R,9aS)-2-BOC-7-(5-fluoroindol-1-yl)methyl-2,3,4 6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine.

A solution of 3 0 g (7 75 mmol) of (7R,9aS)-2-BOC-7-(5-fluoroindol-1-yl)methyl-2,3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine in 200 mL of 70:30 trifluoroacetic acid:water was stirred at room temperature for 1h The mixture was concentrated *in vacuo*, basified with 15% sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organics were dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 2 0 g (90%) of (7R,9aS)-7-(5-fluoroindol-1-yl)methyl-2,3,4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

A mixture of 2 20 g (7 67 mmol) of (7R 9aS)-7-(5-fluoroindol-1-yl)methyl-2 3,4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine 1 02 g (7 67 mmol) of 2-chloro-5-

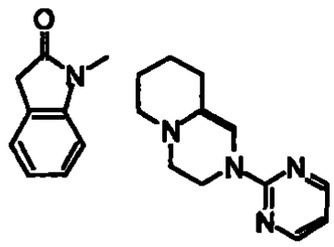
EXPRESS MAIL NO. EL639590880S

09368984 08059

fluoropyrimidine and 1 95 g (18.4 mmol) of sodium carbonate in 100 mL of water was stirred at 95°C for 72 h The mixture was cooled to room temperature, extracted with chloroform (3x) the combined organic phase was washed with brine dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 50.50 ethyl acetate:hexane gave 1 17 g (40%) of the title compound mp (HCl) 180-182°C HRMS calc for HRMS calcd for C $H_{23}F_2N$ 383 1922, found 383 1924

EXAMPLE 44

1-[(7R,9aS)-2-(Pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl] 1 3-dihydro-indol-2-one



A solution of 6 0 g (22 mmol) of (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4 6,7 8,9 9a octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (WO 93/25552) and 3.41 mL (24.4 mmol) of triethylamine in 225 mL of dry methylene chloride was chilled to 0°C and treated with 1.80 mL (23 3 mmol) of methanesulfonyl chloride in 75 mL of methylene chloride After stirring 1 h water was added and the pH adjusted to 12 with 15% sodium hydroxide. The layers were separated and the aqueous phase extracted with methylene chloride. The combined organic phase was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 7 73 g (100%) of (7R,9aS)-2-BOC-7 (methanesulfonyloxy)methyl-2,3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

A solution of 2 75 g (10 7 mmol) of oxindole in 85 mL of DMF was treated with 0 82 g (21 mmol) of sodium hydride (60% oil dispersion) and the mixture stirred at 50°C for 1.5 h Heating was stopped temporarily 2.56 g (7 38 mmol) of (7R,9aS)-2-BOC 7 (methanesulfonyloxy)methyl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine in 85 mL of DMF was added and the mixture stirred at 100°C for 2 h The mixture was cooled to room temperature diluted with water acidified to pH 2 with 6M hydrochloric acid and washed with ethyl acetate The aqueous phase was basified to pH 12 with conc. ammonium hydroxide and extracted with ethyl acetate (3x) The combined organic phase was dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with ethyl acetate gave 0.877 g (24%) of 1 [(7R 9aS)-2 BOC-2,3 4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazin 7-ylmethyl)] 1 3-dihydro-indol-2-one

USER/DOCS/LA2 92/LPKL/12W H01 DOC 3588 PCM09C KLK

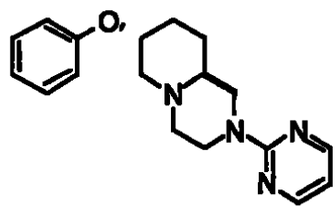
EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

A solution of 0.53 g (1.38 mmol) of 1-[(7R,9aS)-2-BOC-2,3,4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazin-7-ylmethyl] 1 3-dihydro-indol-2-one in 10 mL of chloroform was treated with excess HCl(g) in ethyl ether and stirred at room temperature for 1h The solvent was evaporated to give 0.49 g (100%) of 1-[(7R,9aS)-2,3,4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-1 3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride.

A mixture of 0.49 g (1 38 mmol) of 1-[(7R,9aS)-2,3,4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazin 7-ylmethyl]-1 3-dihydro-indol-2-one dihydrochloride, 0 157 g (1.37 mmol) of 2-chloropyrimidine and 0 64 g (6 02 mmol) of sodium carbonate in 20 mL of water was stirred at 95 C for 16 h The mixture was cooled to room temperature extracted with chloroform (3x) the combined organic phase was washed with brine dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 95:5 ethyl acetate:methanol gave 0 181 g (30%) of the title compound mp (HCl) 174-176°C HRMS calcd for $C_{21}H_{25}N_5O$ 363.2059 found 363.2032

EXAMPLE 45

(7RS 9aSR) 7-Phenoxy-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 0 600 g (3 03 mmol) of (9aSR)-7-(ethylenedioxy)-2 3,4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Compernolle F Slaeh M A. Toppet, S Hoornaert, G *J Org. Chem.* 1991 56, 5182), 0.35 g (3 0 mmol) of 2-chloropyrimidine and 0 77 g (7.3 mmol) of sodium carbonate in 6 mL of water was refluxed for 21 h The mixture was cooled to room temperature extracted with methylene chloride (3x), the combined organic phase was washed with water and brine dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Purification by filtration through a 30 g plug of flash silica gel with 95 5 ethyl acetate ethanol gave 0.624 g (75%) of (9aSR)-7 (ethylenedioxy-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3,4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2 a]pyrazine mp (base) 121 122°C Anal calcd for C $H_{20}N_4O_2$. C 60 85 H 7 29 N 20.27° found C 60 64 H 7.26 N 20 42

A solution of 0 60 g (2 2 mmol) of (9aSR)-7-(ethylenedioxy)-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrimidine was dissolved in 8 mL of 6M HCl and refluxed for 3h The solution was cooled to room temperature, the solvent was evaporated

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09368984 080599

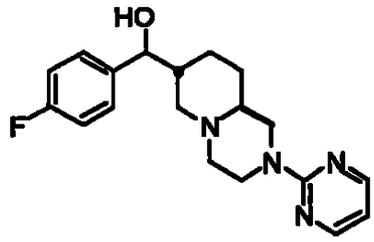
218

the residue dissolved in methylene chloride mixed with aqueous potassium carbonate the layers were separated and the aqueous layer extracted with methylene chloride (2x) The combined organic phase was dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated Filtration through a plug of flash silica gel with 95 5 ethyl acetate ethanol gave 0.205 g (41%) of 7-keto derivative The 7-keto derivative was dissolved in 10 mL of methanol and treated with 0.33 g (0 88 mmol) of 10% sodium borohydride on alumina After stirring for 1 h the mixture was filtered and evaporated to give 0 156 g (75%) of crude 7-hydroxy derivative The crude 7 hydroxy derivative 0 094 g (1 0 mmol) of phenol and 0 209 g (0 799 mmol) of triphenylphosphine were dissolved in 1 4 mL of dry THF The mixture was treated with 0 13 mL (0.80 mmol) of diethyl azodicarboxylate and stirred at room temperature for 24 h. The mixture was diluted with ethyl ether extracted with 0 1M HCl (3x) the combined aqueous phase was washed with ethyl ether (2x) basified with conc. ammonium hydroxide and extracted with ethyl acetate (3x) The combined ethyl acetate layers were dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 50.50 ethyl acetate hexane gave 0.036 g (17%) of the title compound mp (base) 147 148°C. HRMS calcd for $C_{18}H_{22}N$ O 310 1794 found 310 1819

09368980 h8689080

EXAMPLE 46

(4-Fluoro)phenyl-[(7RS,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol



A flame-dried 3-neck flask was attached to a bleach trap and charged with 20 mL of methylene chloride and 0 77 mL (1 1 mmol) of oxalyl chloride The solution was chilled to 78 C and anhydrous DMSO (1 38 mL 1 93 mmol) was added dropwise at a rate which kept the internal temperature at or below -50 C A methylene chloride solution of (7RS 9aSR)-7 hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3 4,6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (2 5 g 9 1 mmol) was added followed by slow addition of 5.2 mL (37 mmol) of triethylamine After warming to room temperature 40 mL of water was added the layers were separated and the aqueous phase extracted with methylene chloride (4x) The combined organic phase was dried (sodium sulfate) filtered and evaporated to give 2.24 g (90%) of aldehyde ^{13}C NMR

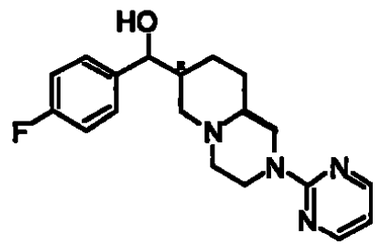
EXPRESS MAIL NO. EL 163959088 US

(CDCl$_3$) δ 24 0 28.5, 43 5 46 8, 49.0 55.4 54 7 60.3, 109 9 157 7 161.3 202.3 HRMS calcd for C H N O 246 1481 found 246.1484

A solution of the crude aldehyde (0.44 g 1.8 mmol) in 45 mL of dry THF was chilled to 10 C and treated with 8.8 mL (18 mmol 2M in THF) of 4-fluorophenyl magnesium bromide The solution was allowed to warm to room temperature and 10 mL of ice water was added carefully followed by 100 mL of saturated ammonium chloride The aqueous phase was extracted with ethyl ether (1x) dried (sodium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with methylene chloride.methanol conc. ammonium hydroxide 12 1 0 04 gave 0 037 g (6 7%) of the title compound. ^{13}C NMR (CDCl$_3$) δ 26.1 28.8 43.2, 43.3 46 1 48 8 54 8 57 8, 58 0 60 9 76.4 109 9 115.09 115.38 127.96 128 09, 138 7 157 7 160 6 161 4 163 4 HRMS calcd for C H_{24}FN O (MH+): 343 1934, found 343 1938

EXAMPLE 47

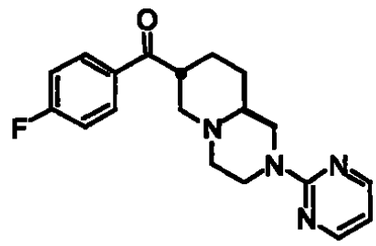
(4-Fluoro)phenyl [(7SR,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazin 7-yl]-methanol



The title compound was prepared according to Example 46 starting with (7SR,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4 6,7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine. HRMS calcd for C H_{24}FN O (MH) 343 1934 found 343.1934

EXAMPLE 48

(4 Fluoro)phenyl-[(7RS 9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazl 7-yl]-methanone



The title compound was prepared according to the oxalyl chloride/DMSO oxidation step of Example 46 starting with (4-fluoro)phenyl-[(7RS 9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

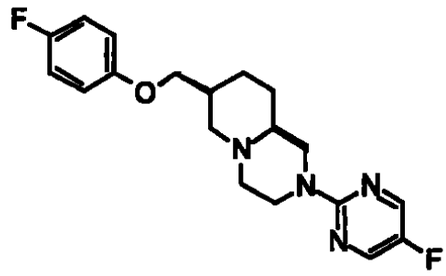
09358898+ 08059

220

2 3,4,6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazin 7-yl]-methanol (Example 48) ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 27 3 28 3 48 6 54 1 56 7 59 9 110 1 115.77 116.05, 131.20 131.32, 132.4, 158 0 161 1 163.4 166 7 HRMS calcd for $C_{19}H_2$ FN O 340 1699 found 340 1539

EXAMPLE 49

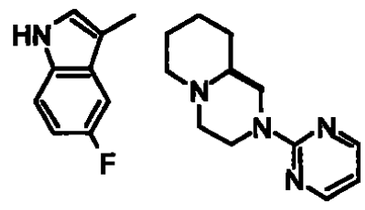
(7S 9aS) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 0 82 g (3 06 mmol) of (7S 9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 13) 0 52 g (4 62 mmol) of 4-fluorophenol 0 97 g (3.70 mmol) of triphenylphosphine in dry THF was treated with 0 64 g (3 70 mmol) of diethyl azodicarboxylate and stirred at room temperature for 72 h The solvent was evaporated the resid e dissolved n 50·50 ethyl acetate ethyl ether and treated with HCl(g) n ethyl ether until precipitation ceased The solid was collected by filtration, dissolved in chloroform, 1M sodium hydroxide was added and the layers were separated The organic layer was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 90 10 hexane·ethyl acetate gave 0.49 g (44%) of the title compound mp (HCl) 225-228°C C NMR (base $CDCl_3$) δ 24 8 25.2 33 8 44 3 49 7 54.8 56 6 61 0 69 5 115.48 115 53 115 59 115 83 144 97 145.26, 149.85 153 15, 155.42, 155.54 158 69 158.74 HRMS calcd for C $H_{22}F_2N$ O 360 1782 found 360 1752

EXAMPLE 50

(7RS,9aSR) 7-(5-Fluoro 1*H*-indol-3-yl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazi e



EXPRESS MAIL NO EL 163959088 US

6650080 h8689260

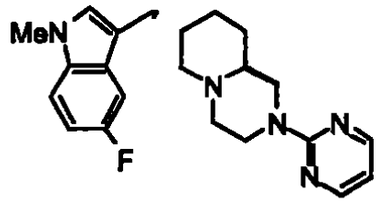
22 22'

A solution of 2.22 g (8 1 mmol) of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(2-pyrimidinyl)-2,3 4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 3) and triethyl amine (1 34 mL 9 7 mmol) in 15 mL of methylene chloride was chilled to 0°C and treated with a solution of 0 64 mL (8 3 mmol) of methanesulfonyl chloride in 7 mL of methylene chloride The solution was stirred at 0 C for 1 h and then allowed to warm to room temperature. Water was added (30 mL) and the pH adjusted to 9 5 with 2M sodium hydroxide The layers were separated and the aqueous phase extracted with methylene chloride (30 mL) The combined organic phase was dried (sodium sulfate) filtered and evaporated to give 2 05 g (78%) of mesylate.

A flame-dried flask was charged with 0.2 g (1 5 mmol) of 5-fluoroindole 8 mL of benzene and 0.49 mL (1 5 mmol) of ethyl magnesium bromide (3M in THF) Under vigorous stirring the above mesylate (0 53 g 1 8 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 16 h Water (15 mL) ethyl acetate (10 mL) and sat. sodium bicarbonate were added and the layers were separated The organic phase was dried (sodium sulfate), filtered and evaporated Initial purification by flash silica gel chromatography with ethyl acetate methanol 95:5 followed a second purification by flash silica gel chromatography with 30 70:2 ethyl acetate:hexane:methanol gave 80 mg of the title compound C NMR ($CDCl_3$) δ 29 5, 30.2 30 6 37 1 43 6 49 1 54 8 60 9 103.8, 104 1 109 0 109.4 109.8 110 7 110 9 114 4 114 5 123 7 132.8 158 1 157 7 159.2 161 5 HRMS calcd for $C_{21}H_{24}FN$ 385.2011 found 365 1985

EXAMPLE 51

(7RS 9aSR) 7-(5-Fluoro 1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl) 2,3,4,6 7,8 9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine



A flame-dried flask was charged with 0 103 g (0.28 mmol) of (7RS 9aSR)-7-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3 4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Example 50) anhydrous DMF (1 mL) and 12 mg (0 30 mmol) of sodium hydride (60% oil dispersion) The suspension was treated with 0 019 mL (0.31 mmol) of methyl iodide and the mixture was heated at 50°C for 16 h The mixture was cooled to room temperature concentrated *in vacuo*, and diluted with methylen chlorid (25 mL) and water (25 mL) and th layers were separated The rga ic phase was dried (sodium sulfate), filtered and

EXPRESS MAIL NO EL/639590885US

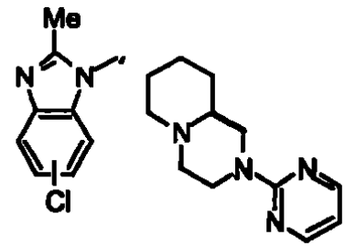
09358984 09/05/99

222 223

evaporated to a solid residue The solid was washed with ethyl acetate (2x), the ethyl acetate was evaporated to give 50 mg of the title compound H NMR ($CDCl_3$): δ 1.00-1.31 (m 3H) 1 64-2 23 (m 6H) 2 54-3 1 (m, 5H) 3 69 (s 3H) 4 51-4 56 (m, 2H) 6.43 (dd, J 1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H) 6.93 (m 1H), 7 15 (m, 2H), 8 27 (d J = 1 Hz, 2H) TLC R_f 0.81 (90 10 1 methylene chloride.methanol.ammonium hydroxide)

EXAMPLE 52

(7RS,9aSR)-7-(5-Chloro and -(6-Chloro-2-methyl-benzoimidazol-1-yl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 2.22 g (8 1 mmol) of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3 4 6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 3) and triethyl amine (1.34 mL 9 7 mmol) in 15 mL of methylene chloride was chilled to 0°C and treated with a solution of 0 64 mL (8.3 mmol) of methanesulfonyl chloride in 7 mL of methylene chloride. The solution was stirred at 0°C for 1 h and then allowed to warm to room temperature Water was added (30 mL), and the pH adjusted to 9 5 with 2M sodium hydroxide The layers were separated and the aqueous phase extracted with methylene chlorde (30 mL) The combined organic phase was dried (sodium sulfate) filtered and evaporated to give 2 05 g (78%) of mesylate

A flame-dried flask was charged with 0 11 g (0 67 mmol) of 5-chloro-2 methylbenzimidazole 3 mL of dry DMF and 29 mg (0 74 mmol) of sodium hydride (60% oil dispersion) The solution heated at 50°C for 30 min and then cooled to room temperature The above mesylate (0 20 g 0 61 mmol) was added and the mixture was heated at 100°C for 16 h The mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* Ethyl acetate (30 mL) and water (30 mL) were added the layers were separated and the organic phase was dried (sodium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with ethyl acetate gave 130 mg of a mixture of the title compounds H NMR ($CDCl_3$): δ 1.2 (m 2H) 1 9 (m 6H) 2 2 (m 2H) 2 5 (s 3H) 2 75 (m 2H) 2 95 (m 1H) 3.85 (m 2H), 4 55 (m 2H), 6.45 (dd J – 1 Hz, 1H) 7 1 (s 1H) 7 2 (m, 1H) 7.4 (m 1H) 8 25 (d J = 1 Hz 2H) TLC R_f 0 32 (90 10 methylene chloride methanol) HRMS calcd for $C_{21}H_{25}ClN$ 396 1829 found 396 1809

U:\BRENDOC\NLA2 \EXL\NCLK\2WN\KH DOC 11/98N PC\DOC XLK

EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

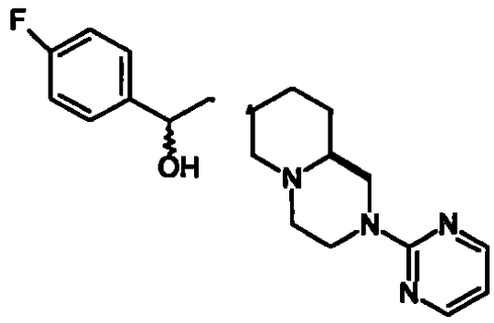
09368998 080599

224

223

EXAMPLE 53

1-(4-Fluorophenyl)-2-[(7RS,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrid [1 2-a]pyrazin 7-yl]-ethanol



A solution of 2.2 g (8 1 mmol) of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3 4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine and 1.3 mL (9 7 mmol) of triethylamine in 15 mL of methylene chloride at 0°C was treated with a solution of 0 64 mL (8.3 mmol) of methanesulfonyl chloride in 7 mL of methylene chloride and the solution was stirred for 1 h Water was added (30 mL) and the pH adjusted to 9 5 with 2M sodium hydroxide The layers were separated the aqueous phase was extracted with methylene chloride (30 mL) the combined organic phase was dried (sodium sulfate) filtered and evaporated to give 2 05 g (78%) of mesylate

The above mesylate (2 05 g 6 mmol) was dissolved in 50 mL of dry DMF 0 31 g (6 mmol) of sodium cyanide was added and the mixture heated at 110°C under a nitrogen atmosphere for 16 h The reaction was cooled to room temperature, 1 mL of saturated sodium carbonate solution was added The solvent was removed *in vacuo*, the residue was taken up in ethyl acetate (100 mL) and water (50 mL), and the layers were separated The organic layer was washed with sat sodium carbonate (2x), dried (sodium sulfate), filtered and evaporated to give 1.4 g (91%) of nitrile HRMS calcd for C $H_{19}N_5$ 257 1640 found 257 1630

A flame-dried flask containing 0.350 g (1.36 mmol) of the above nitrile was charged with 1 8 mL (1 8 mmol) of 1M diisobutylaluminum hydride The solution was stirred for 2 h at room temperature, then stirred at 50°C for 1 h The reaction was cooled to room temperature d 2M hydrochloric acid was added slowly until gas evolution ceased The pH was adjusted to 8 with 2M sodium hydroxide and the mixture was diluted with 50 mL of ethyl ether and 50 mL of water The layers were separated the organic phase was dried (sodium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 18 1 0 04 methylene chloride methanol·conc. ammonium hydroxide gave 31 mg (9%) of aldehyde

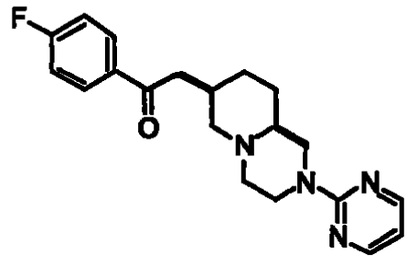
EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

09358894 080599

A flame-dried flask containing 30 mg (0.10 mmol) of the above aldehyde in 1 mL of dry THF was chilled to 10°C and 0.075 mL (0 15 mmol) of 4-fluorophenyl magnesium bromide (2M in THF) was added The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h Water (1 mL) saturated ammonium chloride (1 mL) and ethyl ether (5 mL) were added and the layers were separated The organic phase was dried (sodium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 24 1.0 04 methylene chloride.methanol:conc. ammonium hydroxide gave 11 mg (39 %) of the title compound H NMR ($CDCl_3$) δ0 97 1 05 (m 1H) 1 23-1 61 (m 2H) 1 64-1.86 (m 6H) 2 14-2.23 (m, 1H) 2 54 2 78 (m 1H) 2 81 3 02 (m 3H) 4 49-4 61 (m 2H) 4 77-4 71 (m 1H) 6 45 (t J 1 Hz 1H) 6 97 7 03 (m 2H), 7.25-7.32 (m 2H) 8 27 (d J 1 Hz, 2H) HRMS calcd for $C_{20}H_{25}FN_4O$ 356.2012 found 356.2009

EXAMPLE 54

1-(4-Fluorophenyl)-2-[(7SR,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazin 7-yl]-ethanone



A solution of 38 1 g (117 mmol) of (7SR 9aSR)-7-(methanesulfonyloxy)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine (prepared according to United States Patent 5 122,525) and 6 01 g (122 mmol) of sodium cyanide in 500 mL of dry DMF was heated at 110°C for 16 h The mixture was cooled to room temperature, 10 mL of saturatic sodium bicarbonate was added and the mixture concentrated *in vacuo*. Water (1000 mL) and ethyl acetate (1000 mL) were added to the solid residue the pH was adjusted to 11 and the layers were separated The organic phase was washed with water (2x) dried (sodium sulfate) filtered and evaporated Recrystallization from ethyl acetate-hexane gave 14 5 g of [(7SR,9aSR)-2-(pyrimidin-2 yl)-2 3,4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazin 7 yl]acetonitrile C NMR ($CDCl_3$) d 19 5 24 1 26 9 31.3, 33 1 43 6 48 9 54 5 109.8 119.8 157 7 161.4

A solution of 0.200 g (0 78 mmol) of [(7SR,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2 3,4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazin 7-yl]acetonitrile in 4 mL of dry THF was treated with 4.3 mg (0 03 mmol) of cuprous bromide and 0 85 mL (0 85 mmol) of 4-fluorophenyl magnesium

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

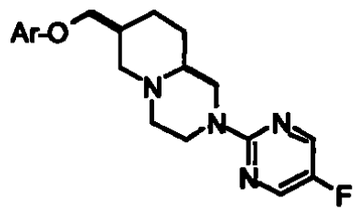
09368998 080590

225

bromide (1M in THF) and the mixture was refluxed for 48 h The mixture was cooled to room temperature 0 75 mL of water was added carefully followed by 3 5 mL of 15% sulfuric acid The mixture was refluxed for 24 h The reaction was cooled to room temperature, and 10% sodium carbonate solution was added until gas evolution ceased. Ethyl ether (10 mL) was added the layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl ether (2 x 10 mL). The combined organics were dried (sodium sulfate), filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with ethyl acetate:hexane:methanol:conc. ammonium hydroxide (1 1 0.01:0 01) gave 30 mg of the title compound ^{13}C NMR ($CDCl_3$) d 25.1 28 3 29 9 40.2 43 7 49 1 54 8 59 1 61 1 109 7 115.4 115 7 130.8, 130.9 134 0 157 7 161 5 164 0 167.4 HRMS calcd for $C_{20}H_{23}FN$ O 354 1856 found 354 1847

EXAMPLE 55

(7S 9aS) 7-(Substituted phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl) 2 3,4,6 7 8 9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazines



Compounds of the above formula were prepared according to Example 49 using (7S 9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 13) and the appropriate phenol. Purification was generally accomplished with flash silica gel chromatography using mixtures of ethyl acetate and hexane as the eluting solvent. The stereochemical configuration 7-(substituted-phenoxy)methyl substituent, melting point of the monohydrochloride salt, and HRMS data are shown

Example 55a

(7S 9aS)-7-(4-Fluoro-2-methyl-phenoxy)methyl mp 237-243 C, HRMS calcd for $C_{20}H_{24}F$ N O 374 1913 found 374 1874

Example 55b

(7S 9aS)-7-(3-Cyano-phenoxy)methyl- mp 209-211 C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}FN$ O (MH) 368 1887 found 368 1884

Example 55c

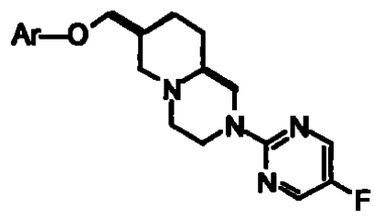
(7S 9aS)-7 (3-(Carbomethoxy)methyl-phenoxy)methyl- mp 158-161 C HRMS calcd for $C_{22}H_{26}FN$ O (MH+) 415.2139 found 415.2123

[illegible] EXPRESS MAIL NO. EL163959088 US

226

EXAMPLE 56

(7S 9aS)-7-(Substitued-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl) 2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazines



The following compounds were prepared according to Example 8 from (7S,9aS)-7 hydroxymethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 13) and the appropriate phenol Purification was generally accomplished by flash silica gel chromatography using mixtures of ethyl acetate and hexane or mixtures of chloroform and methanol as the eluting solvent. The stereochemical configuration 7 (substituted-phenoxy)methyl substituent, melting point of the monohydrochloride salt and HRMS data are shown

Example 56a

(7S 9aS)-7-(4-Fluoro-2 trifluoromethylphenoxy)methyl; mp 205-206 C HRMS calcd for $C_{20}H_{21}F$ N O 428 1638 found 428 1633

Example 56b

(7S 9aS)-7-(2-Bromo-4-fluorophenoxy)methyl mp 228-230°C, HRMS calcd for C H_2 BrF N O 438 0667 found 438 0662

Example 56c

(7S 9aS)-7-(2-Carbomethoxy-4-fluorophenoxy)methyl mp 204-205°C HRMS calcd for $C_{21}H_{24}F_2N$ O 418 1816 found 418 1836

Example 56d

(7S 9aS)-7-(3 4-Difluorophenoxy)methyl- mp 226-227 °C; HRMS calcd for C H_2 F N O 378 1667 found 378 1640

Example 56e

(7S 9aS)-7-(3 5-Difluorophenoxy)methyl- mp 208-211 C HRMS calcd for C H_2 F N O 378 1667 found 378 1703

Example 56f

(7S 9aS)-7-(3-Trifluoromethoxyphenoxy)methyl- mp 180-184 C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}F$ N O (MH) 427 1757 found 427 1776

USERS\DOCS\LA2\193ALPKLA\ZW\61801 DOC 12586 PC8630C KLK

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

Example 56g

(7S 9aS)-7-(4-Trifluoromethylphenoxy)methyl-; mp 188-193 °C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}F N O$ (MH+)· 411 1803, found 411 1803.

Example 56h

(7S 9aS)-7-(3-Methoxyphenoxy)methyl mp 229-103 °C, HRMS calcd for $C_{20}H_{26}FN O$ (MH) 373 2040 found 373.2051

Example 56i

(7S 9aS)-7-(4-Methoxyphenoxy)methyl- mp 220-224 °C HRMS calcd for $C_{20}H_{26}FN O$ (MH+) 373 2040 found 373.2055

Example 56j

(7S 9aS)-7-(4-Ethylphenoxy)methyl- mp 227-229 C HRMS calcd for C $H_{26}FN O$ (MH) 371.2247 found 371 2228

Exampl 56k

(7S 9aS)-7-(2 4-Difluorophenoxy)methyl- mp 222-224 °C HRMS calcd for $C_{19}H_{22}F N O$ (MH) 379 1748 found 379 1759

Example 56l

(7S 9aS)-7-(4-Carboexthoxy-phenoxy)methyl-· mp 230-232 °C, HRMS calcd for $C_{22}H_{28}FN O$ (MH+) 415.2145 found 415.2130

Example 56m

(7S 9aS)-7-(4-Bromo-2-methoxy-phenoxy)methyl- mp 214-216 C HRMS calcd for $C_{20}H_{25}BrFN O_2$ (MH) 451 1145 found 451 1108

Example 56n

(7S 9aS)-7-(3 4 5-Trifluoro-phenoxy)methyl- mp 188-191 C HRMS calcd for C $_{9}H$ F N O (MH) 397 1651 found 397 1667

Example 56o

(7S,9aS)-7-(3-Nitro-phenoxy)methyl- mp 114-119 C HRMS calcd for $C_{19}H_{23}FN_2O$ (MH) 388 1765 fo d 388.1799

Example 56p

(7S 9aS)-7-(3-Acetamido-phenoxy)methyl- mp 162 165 °C HRMS calcd for C $H_{27}FN O$ (MH+) 400 2149 found 400.2131

Example 56q

(7S 9aS)-7 (3-Trifluoromethyl-phenoxy)methyl- mp 200-202 °C, HRMS calcd for $C_{20}H_{23}F N O$ (MH) 411 1808 found 411 1781

USERS\BUCCLA2 SCULPTURA XIR DOC 3/98 PCB30C XLK

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09368984 08059599

Example 56r

(7S 9aS)-7-(3-Carbomethoxy-phenoxy)methyl- mp 225-226 °C, HRMS calcd for $C_{21}H_{28}FN O$ (MH+) 401 1989 found. 401 1989

Example 56s

(7S 9aS)-7-(3-(4-Morpholino)-phenoxy)methyl- mp 233-236 °C HRMS calcd for $C_{23}H_{3}$ FN O (MH) 428 2462 found 428.2477

Example 56t

(7S,9aS)-7-(3-(1 1-Dimethyl)ethyl-phenoxy)methyl-; mp 252-254 C HRMS calcd for $C_{23}H_{32}FN O$ (MH+) 399.2580 found 399.2528

Example 56u

(7S 9aS)-7-(4-Fluoro-2-propyl-phenoxy)methyl mp 165-170 °C HRMS calcd for $C_{22}H_{29}F_{2}N O$ 402 2225, found 402 2163.

Example 56v

(7S 9aS)-7-(3-Methyl-phenoxy)methyl- mp 90-92 °C HRMS calcd for $C_{20}H_{28}FN_4O$ (MH) 357.2091 found 357.2088

Example 56w

(7S 9aS)-7-(3-Dimethylamino-phenoxy)methyl- mp 216-220 C (dec); HRMS calcd for C H_{29}FN O (MH) 386 2356, found 386.2368.

Example 56x

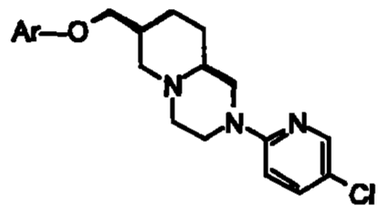
(7S,9aS)-7-(2-Methoxy-3-(1-methyl)ethyl-phenoxy)methyl- mp 221-223 °C (dec); HRMS calcd for $C_{23}H_{32}FN_4O_2$ (MH+): 415 2505 found 415.2467

Example 56y

(7S 9aS)-7-(4-Acetamido-phenoxy)methyl-; mp 220-223 °C HRMS calcd for $C_{21}H_{27}FN O$ (MH): 400.2143 found 400.2136

EXAMPLE 57

(7S 9aS) 7-(S b tituted-phenoxy)methyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-2,3,4,6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazines



Compounds of the above formula were prepared according to Example 8 from (7S 9aS)-7 hydroxymethyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09368984 080599

229

a]pyrazine (Preparation 14) and the appropriate phenol Purification was generally accomplished by flash silica gel chromatography using mixtures of ethyl acetate and hexane or mixtures of chloroform and methanol as the eluting solvent. The stereochemical configuration 7-(substituted-phenoxy)methyl substituent, melting point of the monohydrochloride salt and HRMS data are shown

Example 57a

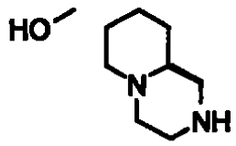
(7S 9aS)-7 (4-Fluorophenoxy)methyl mp 244-249°C HRMS calcd for $C_{20}H_{23}ClFN_3O$ 375 1508 found 375 1490

Example 57b

(7S 9aS)-7 (3,5-Difluorophenoxy)methyl mp 230-233 °C; HRMS calcd for $C_{20}H_{22}ClF_2N$ O 393 1414, found 393 1389

PREPARATION 1

(7R,9aS) 7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine 2HCl

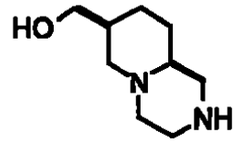


·2HCl

A solution of 4 0 g (15 mmol) (7R 9aS)-2 BOC-7-hydroxymethyl-2 3 4 6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine (WO 93/25552) in 40 mL of chloroform was treated with excess HCl(g) in ether After stirring for 1 h the solvent was evaporated to give 3 1 g (86%) of the hygroscopic dihyrochloride salt which was used without further purification in subsequent reactions C NMR (2 HCl d-g DMSO)· δ 28.9 28.8 30.5 44 9 50 6 54 7 59.0 61 1 64.5 HRMS calcd for C H N O 170 1419 found 170 1414

PREPARATION 2

(7S 9aS) 7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 5 84 g (21 6 mmol) of (7S 9aS)-N-BOC-7-hydroxymethyl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (WO 93/25552) in 140 mL of trifluoroacetic acid and 60 mL of water was stirred at room temperature for 16 h The mixture was concentrated and th residue dissolved in water The aqueous phase saturated with solid

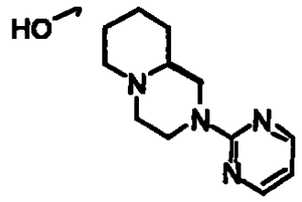
USERS\DOCS\LA3 99\NLPELK\7W HSN DOC 12388 PC3609C KLK

EXPRESS MAIL NO. EL 163959088 US

sodium carbonate and extracted with chloroform (3x) The combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated to give 3.39 g (92%) of the title compound. This material was used without further purification for subsequent reactions ^{13}C NMR (base d-6 DMSO) δ 24.8 25 1 36 0 45.7 51 9 56.1 56 7 62 0 62 7

PREPARATION 3

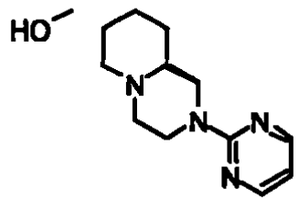
(7RS,9aSR) 7-Hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8 9,9a-octahydro 1*H* pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 4 5 g (26 mmol) of (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2 3,4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-e]pyrazine (US Pat. 5,326,874) 3 0 g (26 mmol) of 2 chloropyrimidine, and 6.7 g (63 mmol) of sodium carbonate in 100 mL of water is heated at 95°C for 16 h. The mixture was cooled to room temperature extracted with methylene chloride (3x), the combined organic layers were washed with water and brine, dried, filtered and evaporated to give 4.68 g (72%) of the title compound which was used without purification in subsequent reactions

PREPARATION 4

(7R,9aS)-7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7 8,9 9a-octahydro-2-(pyrimidin-2-yl)-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 2 52 g (14.8 mmol) of (7R,9aS)-7-hydroxymethyl 2 3,4,6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine (Preparation 1) 1 70 g (14.8 mmol) of 2-chloropyrimidine and 6 91 g (65 2 mmol) of sodium carbonate in 150 mL of water was heated at 90°C for 16 h then cooled and extracted with chloroform (3x). The organic layer was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 3.25 g (89%) of the title compound which was used without purification in subsequent reactions

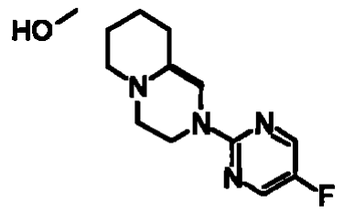
EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

222

231

PREPARATION 5

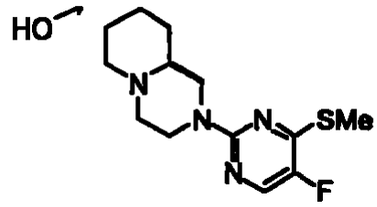
(7R 9aS) 7-Hydroxymethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8 9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 4 41 g (18 2 mmol) of (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2 3,4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine dihyrochloride (Preparation 1), 3 78 g (28.5 mmol) of 2-chloro-5-fluoropyrimidine (B. Baasner E. Klauke *J Fluroine Chem* 1989 45, 417-430), and 9.07 g (85 8 mmol) of sodium carbonate in 180 mL of water were heated at 95°C for 16 h The mixture was cooled to room temperature, extracted with chloroform (2x) dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash chromatography on silica gel using 95.5 chloroform:methanol gave 5.56 g (81%) of title compound mp 148-149 5°C C NMR ($CDCl_3$) δ 26 8 29 0 39 1 44.2 49 7 54.8 58.7 60.8 66.2 145 0 145.3 149.9, 153.2 158 7 Anal calcd for C H FN O C 58 63, H 7 19, N 21 04 found C 58.36 H 7 18, N 20 87

PREPARATION 6

(7RS,9aSR)-7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-2-(5-fluoro-4-thiomethylpyrimidin-2-yl)-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



The title compound was synthesized according to Preparation 5 from (7RS,9aSR)-7 hydroxymethyl-2,3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (US Pat. 5 326 674) and 2-chloro-5-fluoro-4-th omethylpyrimidine (Uchytilova V Holy A. Cech D Gut, J *Coll. Czech. Chem Commun* 1975 *40* 2347 Ueda T Fox, J J *J Med Chem.* 1963, *6* 697) and was used for subsequent reactions without purification

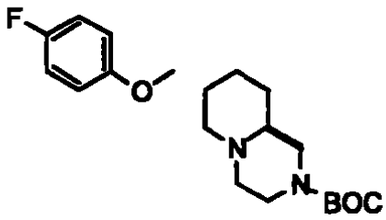
EXPRESS MAIL NO EL163959088US

09358984 080599

232
232

PREPARATION 7

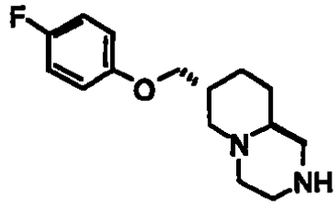
(7R 9aS)-2-BOC-7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2,3,4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 12 0 g (44.4 mmol) of (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4 6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (WO 93/25552), 7.47 g (66 7 mmol) of 4-fluorophenol 14 0 g (53.3 mmol) of triphenylphosphine in 450 mL of THF was treated with 8.40 mL (53.3 mmol) of diethyl azodicarboxylate and stirred at room temperature for 16 h The mixture was diluted with ethyl acetate and treated with HCl(g) in ethyl ether until precipitation ceased The solvent was evaporated and the solid residue was repeatedly washed with 1 1 ethyl acetate ethyl ether The residue was dissolved in chloroform and washed with 15% NaOH The organic phase was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 15.9 g of yellow-white crystals. The crude product was dissolved in 1 1 hexane ethyl acetate and filtered through a plug of silica gel to give 13.3 g (82%) of the title compound mp 90-92°C ^{3}C NMR ($CDCl_3$) 6 26 9 28 4 28.8 54.8 58 7 60.8 71 6 79 7 115.33 11 44 115 58 115.89 154.6 155 1 155.6 158.8 Anal calcd for $C_{20}H_{29}FN_2O$ C, 65 91 H 8.02 N 7 69 found C 65 90 H 8 06, N 7 77

PREPARATION 8

(7R 9aS) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2,3,4,6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A solution of 44.4 g (122 mmol) of (7R 9aS)-2-BOC-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2 3,4 6 7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 7) in 500 mL of trifluoroacetic acid and 200 mL of water was stirred at room temperature for 16 h The mixture was concentrated by evaporation the residue dissolved in water basified with 15% NaOH, and extracted with ethyl acetate (2x) The organic layers were dried (magnesium sulfate) filtered

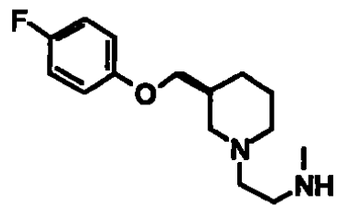
EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

233

and evaporated to give 31 4 g (96%) of (7R,9aS)-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2,3,4,6,7 8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine which was suitable for use in subsequent reactions. Purificaton of a 0.40 g sample by flash silica gel chromatography eluting with 90 10 chloroform.methanol gave 0 38 g of colorless crystals. mp (·2 HCl) 200-201°C. ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27.2, 29 1 36.3, 45.9 51 9 56 0 59 1 62.5 71 7 115.4 (d, J_{CF} = 8), 115.7 (d J_{CF} = 23) HRMS calcd for C $H_{21}FN O$· 264 1638, found 264 1660

PREPARATION 9

(7S 9aR) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine 2HCl



·2HCl

A solution of 0 39 g (1.4 mmol) of (7S,9aR)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2 3,4,6,7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine, 0.24 g (2.2 mmol) of 4-fluorophenol and 0.45 g (1 7 mmol) of triphenyl phosphine in 20 mL of dry THF was treated with 0.27 mL (1 7 mmol) of diethyl azodicarboxylate, and stirred at ambient temperature for 16 h The solution was diluted with ethyl acetate and treated with excess HCl(g) in ethyl ether The solvent was evaporated and the white solid residue was washed with 1 1 ethyl acetate ethyl ether The solid remaining was dissolved in chloroform and washed with 1M NaOH dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 0.45 g of (7S 9aR)-2-BOC-7 (4-fluorophenoxy)methyl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

A solution of 0.44 g (1 2 mmol) of (7S 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine in 25 mL of chloroform was treated with excess HCl(g) in ethyl ether and stirred at ambient temperature for 2 h The solvent was evaporated to give 0 40 g of title compound as the dihydrochloride salt which was used for subsequent reactions without purification

0936898H 080599

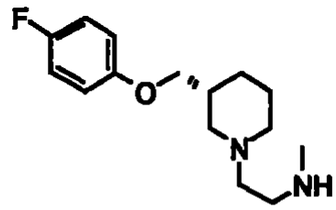
USER5/DOCS/LA3 95RLPKLJC2W5HD. DOC 13588 PCMDMC KLK

EXPRESS MAIL NO. EL639590880US

234

PREPARATION 10

(7R,9aR) 7-(4-Fluorophenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

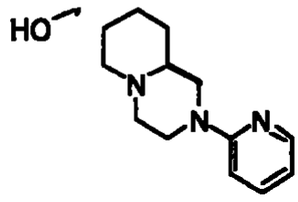


A solution of 0 71 g (2 63 mmol) of (7R,9aR)-2 BOC-7-hydroxymethyl-2 3 4,6 7 8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine, 0.44 g (3 94 mmol) of 4-fluorophenol and 0.83 g (3 16 mmol) of triphenylphosphine in 25 mL of THF was treated with 0 50 mL (3.16 mmol) of diethyl azodicarboxylate and stirred at ambient temperature for 16 h The solvent was evaporated the residue dissolved in ethyl acetate and washed with 1M NaOH (2x) The organic layer was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash chromatography with 75:25 ethyl acetate.hexane gave 0 5 g of a sticky solid This material was dissolved in chloroform washed with 1M NaOH dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 0.20 g of (7R 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2 3,4 6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

A solution of 0.20 g (0.55 mmol) of (7R,9aR)-2-BOC-7-(4-fluorophenoxy)methyl-2,3 4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine in 10 mL of trifluoroacetic acid and 3 mL of water was stirred at ambient temperature for 4 h The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue diluted with water The solution was adjusted to pH 12 with 15% NaOH and extracted with ethyl acetate (2x). The organic phase was dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated to give 0 149 g of the title compound which was used without further purification for subsequent reactions

PREPARATION 11

(7RS 9aSR)-7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9 9a-octahydro-2-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 1 0 g (5 9 mmol) of (7RS 9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (US Pat. 5 326 874) 4 6 g (29 mmol) of 2-bromopyridine

EXPRESS MAIL NO. EL639590880US

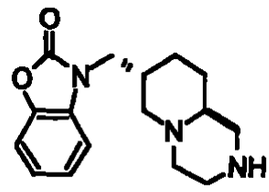
09368984 080599

236
235

1.5 g (14 mmol) of sodium carbonate and 50 mL of isoamyl alcohol were refluxed for 18 h The mixture was cooled to room temperature, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium carbonate. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting first with chloroform followed by 95 5 chloroform.methanol to give 0 61 g (42%) of the title compound ^{13}C NMR (base $CDCl_3$). δ 26.8 29 0 39 0 45 1 50 7 54 8 58 7 60 8 66.0 107 1 113 3 137 5, 147 9 159.3.

PREPARATION 12

3-[(7R,9aS)-2,3,4,6,7,8,9,9a-Octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]- pyrazin 7-ylmethyl]-3*H*-benzoxazol-2-one



A solution of 5 0 g (18 5 mmol) of (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2 3,4 6,7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (WO 93/25552) and 2 84 mL (20.4 mmol) of triethylamine in 200 mL of dry methylene chloride was chilled to 0°C and treated with a solution of 1 50 mL (19 4 mmol) of methanesulfonyl chloride in 75 mL of methylene chloride After 1 h the mixture was diluted with water basified to pH 12 with 15% sodium hydroxide the layers were separated and the aqueous layer extracted with methylene chloride The combined organic phase was washed with brine dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated the give 6.4 g (100%) of mesylate.

A solution of 7.00 g (51 8 mmol) of 2-benzoxazolinone in 180 mL of DMF was treated with 2 05 g (51.3 mmol) of sodium hydride (60% oil dispersion) and the mixture stirred at 50°C for 1 5 h The heat source was temporarily removed a solution of 6.4 g (18 mmol) of the above mesylate in 180 mL of DMF was added and the mixture heated at 100°C for 2 h The reaction was cooled to room temperature diluted with water acidified to pH 2 with 6M hydrochloric acid and washed with ethyl acetate (2x). The pH was adjusted to 12 with conc. ammonium hydroxide and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3x) The combined organics were dried (magnesi m sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with ethyl acetate gave 3 55 g (50%) of 3-[(7R,9aS)-2-BOC-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]-pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzooxazol-2-one

A solut on of 3 1 g (8 01 mmol) of 3-[(7R 9aS)-2 BOC 2 3,4 6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2 a]-pyrazin-7-ylmethyl] 3H-benzooxazol-2-one in 40 mL of chloroform was stirred

EXPRESS MAIL NO. EL639590885US

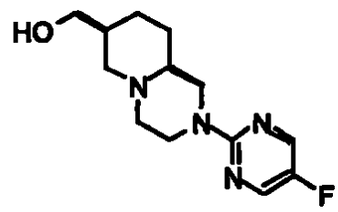
09358984 080599

237
236

with excess HCl (g) in ethyl ether for 2 h at ambient temperature. The solvent was evaporated to give 2.3 g (100%) of the title compound dihydrochloride which was used for subsequent reactions without further purification.

PREPARATION 13

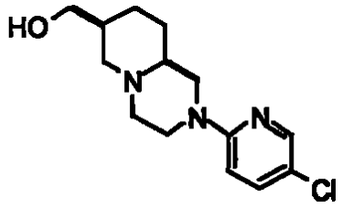
(7S 9aS) 7-Hydroxymethyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 2 31 g (13 6 mmol) of (7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4 6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine (Preparation 2) 1 98 g (15.0 mmol) of 2-chloro-5-fluoropyrimidine (B Baasner E Klauke, *J Fluorine Chem.* 1989 *45* 417), 4.32 g (40 8 mmol) of sodium carbonate and 50 mL of water was heated at reflux for 16 h The mixture was cooled to room temperature and extracted with chloroform (3x). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) filtered and evaporated Purification by flash silica gel chromatography with 95.5 chloroform.methanol gave 2 7 g (75%) of the title compound mp (base) 111 112°C C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 5 27.3 34.2, 44 3, 49 8 54.8, 58.8, 60 7 68.2 145.0 145.3 149.9 153 2 158 6 HRMS calcd for $C_{13}H_{19}FN_4O$ 266 1543, found 266 1530

PREPARATION 14

(7S,9aS)-7-Hydroxymethyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-2,3,4,6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 2 5 g (10.3 mmol) of (7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4 6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine dihydrochloride 7 82 g (51.5 mmol) of 2,5-dichloropyridine 5.45 g (51 5 mmol) of sod m carbonate and 100 mL of isoamyl alcohol was heated at reflux for 72 h The mixture was cooled the mixture filtered to remove solids and the solvent evaporated *in vacuo*. Purification by flash silica gel chromatography using 95 5

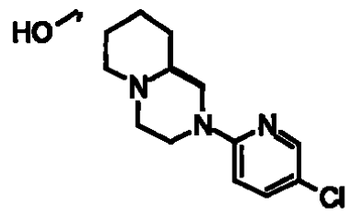
EXPRESS MAIL NO. EL/639590 88US

09358994 665080

chloroform methanol gave 1 72 g (59%) of the title compound mp (base) 61-62°C C NMR (base, $CDCl_3$): δ 26 6 27.2 34.3 45.4 50 9 54 6 58.4 60 5 66 0 107 7 120 1 137 1 146 2 157 5 HRMS calcd for C $H_{20}ClN_3O$ 281 1295, found 281 1298.

PREPARATION 15

(7R 9aS) 7-Hydroxymethyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-2,3,4,6 7 8,9,9a-octahydro 1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine



A mixture of 1.35 g (5.56 mmol) of (7R 9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4 6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine dihyrochloride (Preparation 1), 4.11 g (27 8 mmol) of 2,5-dichloropyridine, 2 94 g (27.8 mmol) of sodium carbonate and 60 mL of isoamyl alcohol was heated at reflux for 48 h The mixture was cooled and the solvent removed *in vacuo* Purification by flash silica gel chromatography with 95.5 chloroform methanol gave 1.02 g (65%) of the title compound mp (base) 139 0-140.5°C C NMR ($CDCl_3$): δ 26.8, 29 1 39 1 45 3 50.8 54 6 58 6 60 6 66.2 107 7 120 1 137 1 148.2 157 6

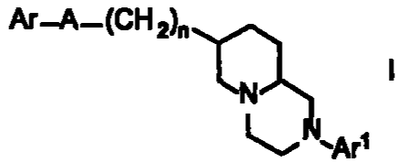
EXPRESS MAIL NO. EL 639590885

C38 2x9

09368984 08050

CLAIMS

1 A method of treatment of a disease or condition which is caused by a disorder of the serotonin system which comprises administering to a mammal in need of such treatment a compound of the formula



I

wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl indolonyl benzimidazolyl quinolyl furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl, benzoxazolyl;

Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A is O S SO SO C=O CHOH or -(CR R^4)-

n is 0 1 or 2

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro chloro, bromo iodo cyano nitro thiocyano -SR, SOR -SO R, -NHSO R, -(C$_1$-C$_6$)alkoxy -NR R^2 -NRCOR CONR R^2 Ph -COR, COOR -(C -C$_6$)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C$_6$)alkyl substituted with one to six halogens -(C -C$_6$)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C)alkyl -(C -C$_6$)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from fluorine chlorine, bromine and iodine phenyl benzyl -(C -C$_6$)alkenyl -(C -C$_6$)cycloalkyl and -(C -C$_6$)alkoxy

each and every R and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl *n*-propyl and *i*-propyl or a

diastereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof

2 A method of claim 1 wherein Ar is phenyl, naphthyl, benzoxazolonyl indolyl indolonyl benzimidazolyl or quinolyl Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl or pyrazinyl A is O S or CH n is 0 or 1 and wherein Ar and Ar^1 are independently and optionally substituted with up to three substituents independently selected from the group consisting of fluoro chloro nitro cyano, -NR R^2 -(C C$_6$)alkoxy -COOR, -CONR R^2 and -(C C=)alkyl

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

239

3 A method of claim 2 wherein Ar is optionally substituted phenyl Ar^1 is optionally substituted and is selected from phenyl pyridinyl and pyrimidinyl; A is O and n is 1

4 A method of claim 3 wherein Ar is 5-fluoro-pyrimidin-2-yl or pyrimidin-2-yl

5 A method of claim 1 wherein the compound of formula I is selected from

(7S 9aS)-7-((3-Methyl-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-carbomethoxy-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3 4,6 7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine·

(7S 9aS)-7-(3-nitro-phenoxy)methyl-2 (5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4 6,7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-cyano-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4 6 7,8 9,8a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine;

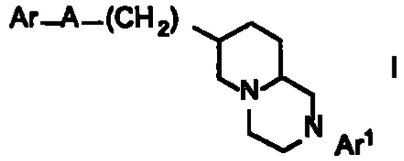
(7S 9aS)-7-(3-methoxy-phenoxy)methyl 2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine;

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine·

(7S 9aS)-7-(3-(1 1-dimethyl)ethyl-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

and pharmaceutically acceptable salts thereof

6 A method of treatment of a disease or condition which is caused by a disorder of the serotonin system or a disorder of the dopamine system which comprises administering to a mammal in need of such treatment a compound of the formula



I

wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl indolonyl benzimidazolyl quinolyl furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl benzoxazolyl

Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A is O S, SO SO C=O CHOH or -(CR^3R)-

n is 0 1 or 2

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro, chloro bromo iodo

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

241
240

cyano nitro thiocyano -SR -SOR -SO R, -NHSO R, -(C_1-C_8)alkoxy -NR R^2 -NRCOR CONR R^2 Ph -COR COOR, -(C -C)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C_8)alkyl substituted with one to six halogens -(C -C_8)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C_8)alkyl -(C -C_8)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from fluorine, chlorine bromine and iodine phenyl benzyl -(C -C_8)alkenyl -(C -C_8)cycloalkyl and -(C -C_8)alkoxy

each and every R^2 and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl, *n*-propyl and *i*-propyl; or a

diastereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount effective to treat said disease or condition

7 A method of claim 6 wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl indolonyl benzimidazolyl or quinolyl Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl or pyrazinyl A is O S or CH_2, n is 0 or 1 and wherein Ar and Ar are independently and optionally substituted with up to three substituents independently selected from the group consisting of fluoro, chloro, nitro, cyano, -NR R^2 -(C C_8)alkoxy -COOR, -CONR R^2 and -(C C_8)alkyl

8 A method of claim 7 wherein Ar is optionally substituted phenyl Ar is optionally substituted and is selected from phenyl pyridinyl and pyrimidinyl A is O and n is 1

9 A method of claim 8 wherein Ar is 5-fluoro-pyrimidin-2-yl or pyrimidin-2-yl

10 A method of claim 6 wherein the compound of formula I is selected from

(7S,9aS)-7-((3-Methyl-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4 6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-carbomethoxy-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3 4 6,7 8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-nitro-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3,4 6 7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-cyano-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimid n-2-yl)-2 3 4 6,7 8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-methoxy-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3 4 6 7 8 9,9a ctahydro 1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

USERS\DOCS\LA2 \KNLPKL\OSW MSI DOC 1SB PCMDOC IDLE

EXPRESS MAIL NO. EL639590885US

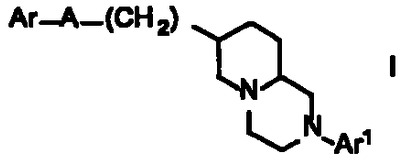
09368994 080599

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin 2-yl)-2 3,4 6,7 8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-(1 1-dimethyl)ethyl-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3,4 6,7 8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine;

and pharmaceutically acceptable salts thereof

11 A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of migraine headache cluster headache, anxiety depression dysthymia major depressive disorder panic disorder obsessive-compulsive disorder posttraumatic stress disorder avoidant personality disorder borderline personality disorder phobia, a disorder of cognition a memory disorder a learning disorder (including age related memory disorder), a neurodegenerative disease (including Alzheimer's disease), anxiety and/or depression associated with senile dementia or Alzheimer's disease cancer (including prostate cancer) cerebral infarct (including that caused by stroke ischemia or traumatic head injury) a sexual disorder dizziness, an eating disorder pain chemical dependency or addiction peptic ulcer and attention deficit hyperactivity disorder in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula



I

wherein Ar is phenyl naphthyl, benzoxazolonyl indolyl indolonyl benzimidazolyl quinolyl furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl benzoxazolyl

Ar is phenyl, pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A is O S SO SO C=O CHOH or -(CR^{3}R)-

n is 0 1 or 2

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo iodo cyano, nitro thiocyano -SR -SOR, -SO R, -NHSO R -(C_1-C_6)alkoxy -NR R^2 -NRCOR CONR R^2 Ph -COR, COOR, -(C -C_6)alkyl trifluoromethoxy and (C -C_6)alkyl substituted with one to six halogens -(C -C_6)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C)alkyl -(C -C_6)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from

EXPRESS MAIL NO. EL639590880US

6 5080 48689360 09

242 243

fluorine chlorine bromine and iodine phenyl benzyl -(C_2-C_6)alkenyl -(C -C)cycloalkyl, and -(C -C_6)alkoxy

each and every R^3 and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl *n*-propyl and *i*-propyl; or a

diastereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof effective to treat said disorder or condition

12 A method of claim 11 wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl indolonyl benzimidazolyl or quinolyl Ar is phenyl pyridinyl, pyridazinyl pyrimidinyl or pyrazinyl A is O S or CH_2, n is 0 or 1 and wherein Ar and Ar are independently and optionally substituted with up to three substituents independently selected from the group consisting of fluoro, chloro nitro, cyano -NR R^2 -(C C)alkoxy -COOR, -CONR R^2 and -(C C)alkyl

13 A method of claim 12 wherein Ar is optionally substituted phenyl Ar^1 is optionally substituted and is selected from phenyl pyridinyl and pyrimidinyl A is O and n is 1

14 A method of claim 13 wherein Ar is 5-fluoro-pyrimidin-2-yl or pyrimidin-2-yl

15 A method of claim 11 wherein the compound of formula I is selected from

(7S 9aS)-7-((3-Methyl-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3,4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine;

(7S 9aS)-7-(3-carbomethoxy-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3 4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-nitro-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2,3,4,6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine;

(7S 9aS)-7-(3-cyano-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3,4,6 7,8,9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine;

(7S 9aS)-7-(3-methoxy-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3,4 6,7,8,9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3 4,6 7,8 9,9a-octahydro-1*H*-pyrido[1 2-a]pyrazine;

(7S,9aS)-7-(3-(1 1-dimethyl)ethyl-phenoxy)methyl-2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-2 3 4 6 7,8 9 9a-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine

and pharmaceutically acceptable salts thereof

16 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is migraine headache or cluster headache

USERS\DOCS\LA1\93\LA1\DOCS\WSHD1 DOC 1/9/02 PC\DOC KLK

EXPRESS MAIL NO. EL639590885US

09358984 060502

2424
243

17 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is anxiety depression dysthymia, major depressive disorder panic disorder obsessive-compulsive disorder posttraumatic stress disorder avoidant personality disorder borderline personality disorder or phobia

18 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is a disorder of cognition a memory disorder a learning disorder (including age related memory disorder) or a neurodgenerative disease (including Alzheimer's disease).

19 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is anxiety and/or depression associated with senile dementia or Alzheimer's disease

20 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is cancer (including prostate cancer)

21 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is cerebral infarct (including that caused by stroke, ischemia or traumatic head injury)

22 A method according to claim 21 wherein the compound of formula I is administered in combination with a 5HT antagonist.

23 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is a sexual disorder

24 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is dizziness

25 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is an eating disorder

26 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is pain

27 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is chemical dependency or addiction

28 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is attention deficit hyperactivity disorder

29 A method according to claim 11 wherein the disorder or condition being treated is peptic ulcer

30 A method according to claim 1 wherein the compound of formula I is administered in combination with a serotonin reuptake inhibitor

31 A method according to claim 6, wherein the compound of formula I is administered in combination with a seroton reuptake nhibitor

32 A method accord ng to claim 11 wherein the compound of formula I is administered n comb nation with a serotonin reuptake inhibitor

USERS\DOCS\LA2193\LPICL\02W HN DOC 11/98/1 PCT\DOC FILE

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

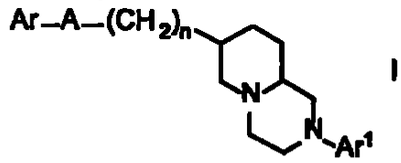
09358984 08059/99

244

33 A method according to claim 17 wherein the compound of formula I is administered in combination with a serotonin reuptake inhibitor

34 A method according to claim 27 wherein the compound of formula I is administered in combination with a serotonin reuptake inhibitor

35 A method of imaging an organ in a mammal, comprising administering to said mammal a radioactive form of a compound of the formula



I

wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl indolonyl benzimidazolyl quinolyl furyl benzofuryl thienyl benzothienyl oxazolyl benzoxazolyl;

Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A is O S SO SO_2, C=O CHOH or -(CR^3R^4)-

n is 0 1 or 2;

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro chloro bromo, iodo cyano nitro thiocyano -SR, -SOR, -SO R, -NHSO R -(C -C_6)alkoxy -NR R^2 -NRCOR CONR R Ph -COR, COOR, -(C -C_6)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C_6)alkyl substituted with one to six halogens (C -C_6)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C_6)alkyl -(C -C_6)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from fluorine, chlorine bromin and iodine phenyl benzyl -(C -C_6)alkenyl, -(C -C_6)cycloalkyl and -(C C_6)alkoxy

each and every R^3 and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl *n*-propyl and *i*-propyl or a

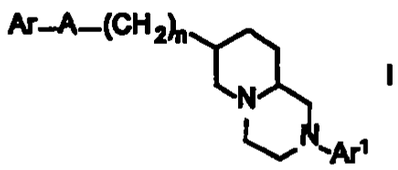
diastereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof

and detecting the emissions of the radioactive compound

38 A method of imaging an organ in a mammal comprising administering to said mammal a compound of the formula

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US



I

wherein Ar is phenyl naphthyl benzoxazolonyl indolyl, indolonyl benzimidazolyl, quinolyl furyl benzofuryl thienyl, benzothienyl, oxazolyl benzoxazolyl

Ar is phenyl pyridinyl pyridazinyl pyrimidinyl pyrazinyl

A is O S, SO SO C=O CHOH, or -(CR^{3}R^4)-

n is 0 1 or 2

each of Ar and Ar may be independently and optionally substituted with one to four substituents independently selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo iodo, cyano nitro thiocyano, -SR, -SOR, -SO R NHSO R -(C -C$_6$)alkoxy -NR R^2 -NRCOR CONR R^2 Ph, -COR, COOR -(C -C$_6$)alkyl trifluoromethoxy and -(C -C$_6$)alkyl substituted with one to six halogens -(C -C$_6$)cycloalkyl or trifluoromethoxy

each and every R, R and R^2 is independently selected from the group consisting of hydrogen -(C -C$_6$)alkyl -(C -C)alkyl substituted with one to thirteen halogens selected from fluorine chlorine bromine and iodine phenyl, benzyl -(C$_2$-C$_6$)alkenyl -(C -C)cycloalkyl and -(C -C)alkoxy

each and every R and R is independently selected from a group consisting of hydrogen methyl ethyl *n*-propyl and *i*-propyl or a

diastereomeric or optical isomers thereof or a

pharmaceutically acceptable salt thereof

in combination with a radioactive agent, and detecting the emissions of the radioactive agent

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

09368984 080599

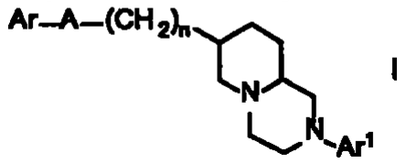
247

246

2,7-SUBSTITUTED OCTAHYDRO-1*H*-PYRIDO[1,2-A]PYRAZINE DERIVATIVES AS LIGANDS FOR SEROTONIN RECEPTORS

ABSTRACT

Substituted pyrido[1,2-a]pyrazines of general formula I wherein Ar and Ar represent various carbocyclic and heterocyclic aromatic rings; A represents O S SO SO_2, CHOH C=O or -(CR R); and n is 0-2 as well as precursors thereto, are ligands for dopamine receptor subtypes and serotonin (5HT) within the body and are therefore useful in the treatment of disorders of the dopamine and serotonin systems.



I

6650080 +86889860

EXPRESS MAIL NO. EL163959088US

DERIVADOS DE LA OCTAHIDRO-1*H*-PIRIDO[1,2-A]PIRAZINA 2,7-SUSTITUIDA COMO LIGANDOS PARA RECEPTORES DE LA SEROTONINA

Esto es una continuación en parte de la Solicitud de Patente U S Serial No 09/135 946 radicada el 18 de agosto de 1998 la cual es una continuación en parte de 08/809 145 radicada el 26 de marzo de 1997 la fase nacional de la Solicitud Internacional PCT/IB95/00689 radicada el 24 de agosto de 1995 ahora Patente U S No 5 852 031 otorgada el 22 de diciembre de 1998 La PCT/IB95/00689 es una continuación de la Solicitud de Patente U S No 08/315 470 radicada el 30 de septiembre de 1994 la cual ahora se encuentra abandonada

Los compuestos de este invento tienen afinidad para los receptores de la serotonina (5HT) especialmente el receptor de la serotonina 1a ($5HT_{1A}$) y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones las cuales están causadas debido a trastornos en el sistema de serotonina

Antecedentes del Invento

El presente invento se relaciona con el uso de derivados de la 2 7-sustituido octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina farmacológicamente activos y sus sales de adición ácida

Los compuestos de este invento son ligandos para los subtipos de receptores de serotonina especialmente el receptor $5HT_{1A}$ y por consiguiente son útiles en el tratamiento de trastornos que pueden ser tratados al alterar (es decir incrementar o disminuir) la neurotransmisión mediada por serotonina

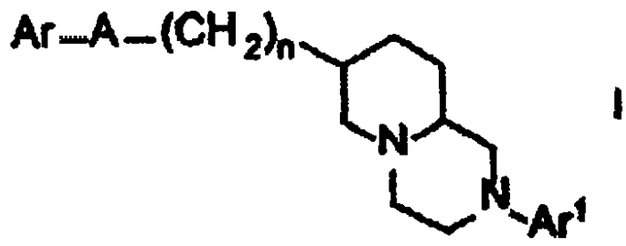
Los derivados de la 2 7-sustituido octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina farmacológicamente activos de la fórmula 1 como se define a continuación también son ligandos de los subtipos de receptores de dopamina especialmente el receptor D4 de la dopamina También son útiles para el tratamiento de condiciones o trastornos como por ejemplo la esquizofrenia que pueden ser tratados al alterar (es decir incrementar o disminuir) la neurotransmisión mediada por dopamina La actividad de unión del receptor de dopamina de estos compuestos está descrita en más detalle en la U S Serial No 08/809 145 *supra* ahora Patente U S No 5 852 031 Esta solicitud (08/809 145) está incorporada en la presente como referencia

La serotonina juega un papel en varios trastornos siquiátricos incluyendo la ansiedad la enfermedad de Alzheimer la depresión náusea y vómito trastornos de alimentación y la migraña (Ver Rasmussen et al Capítulo 1 Recent Progress in Serotonin $(5HT)_{1A}$ Receptor Modulators" en Annual Reports in Medicinal Chemistry Section 1 30 pp

1-9 1995 Academic Press Inc Antigas et al Trends Neurosci , 19 (9) 1996 pp 378-383 y Wolf et al Drug Development Research 40 1997 pp 17-34) La serotonina también juega un papel en los sintomas positivos y negativos de la esquizofrenia (Ver Sharma et al Psychiatric Annals , 26 (2) febrero 1996 pp 88-92)

Resumen del Invento

Este invento se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones causadas por trastornos en el sistema de serotonina el cual comprende administrar a un mamifero en necesidad de tal tratamiento un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR $-SO_2R$ $-NHSO_2R$ - (C_{1-6})alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -COR COOR (C_{1-6})alquilo trifluormetoxilo y (C_{1-6})alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos (C_{3-6})cicloalquilo ó trifluorometoxilo

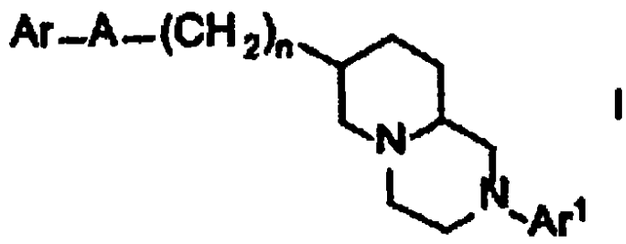
cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Este invento también suministra un método para el tratamiento de una enfermedad o condición causada por un trastorno del sistema de la serotonina o un trastorno del

sistema de la dopamina el cual comprende administrar a un mamifero en necesidad de tal tratamiento un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR $-SO_2R$ $-NHSO_2R$ - (C_{1-6})alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -COR COOR (C_{1-6})alquilo trifluormetoxilo y (C_{1-6})alquilo sustituido con

252

uno hasta seis halógenos (C_{3-6})cicloalquilo ó trifluorometoxilo

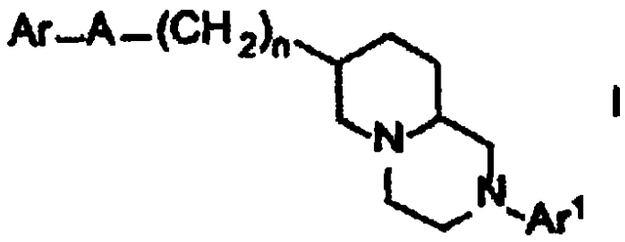
cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad o condición

Este invento también suministra un método para tratar un trastorno o condición seleccionado entre el grupo que consiste en migraña cefalea cefalea acuminada ansiedad depresión distimia trastorno depresivo mayor trastorno de pánico trastorno obsesivo-compulsivo trastorno de estrés pos traumático trastorno de personalidad evitativa trastorno de personalidad fronteriza fobia un trastorno de la cognición un trastorno de la memoria un trastorno del aprendizaje (incluyendo el trastorno de la memoria relacionado con la edad) una enfermedad neurodegenerativa (incluyendo la enfermedad de Alzheimer) ansiedad y/o depresión asociada con al demencia senil o la enfermedad de

Alzheimer cáncer (incluyendo el cáncer prostático) infarto cerebral (incluyendo el causado por embolia isquemia o trauma cerebral) un trastorno sexual mareo un trastorno de la alimentación dolor dependencia o adicción química úlcera péptica un trastorno de hiperactividad por falta de atención en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo

yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR $-SO_2R$ $-NHSO_2R$ - (C_{1-6})alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -COR COOR (C_{1-6})alquilo trifluormetoxilo y (C_{1-6})alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos (C_{3-6})cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo efectiva para tratar dicha enfermedad o condición

En una realización de este método el trastorno o condición tratada es la migraña cefalea o cefalea acuminada

En otra realización el trastorno o condición tratada es la ansiedad depresión distimia trastorno depresivo mayor trastorno de pánico trastorno obsesivo-compulsivo trastorno de estrés pos traumático trastorno de personalidad evitativa trastorno de personalidad fronteriza o fobia

En otra realización el trastorno o condición tratada es un trastorno de la cognición un trastorno de la memoria un trastorno del aprendizaje (incluyendo el trastorno de la memoria relacionado con la edad) o una enfermedad neurodegenerativa (incluyendo la enfermedad de Alzheimer) En otra realización el trastorno es un trastorno del aprendizaje que no sea el trastorno de la memoria relacionado con la edad En una realización adicional el trastorno o condición es una enfermedad neurodegenerativa diferente a la enfermedad de Alzheimer En aún otra realización el trastorno o condición tratada es la ansiedad y/o depresión asociada con la demencia senil o la enfermedad de Alzheimer

En otra realización de este método el trastorno o condición tratada es el cáncer En una realización el cáncer es el cáncer prostático en otra realización el cáncer es un cáncer diferente al cáncer prostático

En otra realización el trastorno o condición tratada es el infarto cerebral El infarto cerebral puede ser uno causado por embolia isquemia o lesión cerebral por trauma o el infarto cerebral puede tener otra etiología

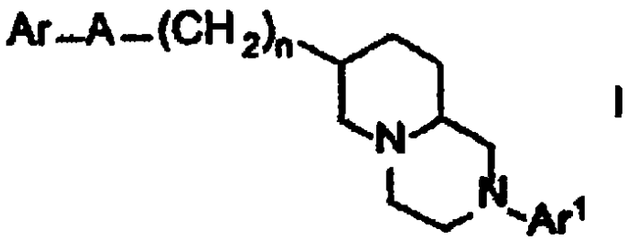
En otras realizaciones de este método el trastorno o condición tratada es un trastorno sexual mareo un trastorno de la alimentación dolor dependencia o adicción química

trastorno de hiperactividad por falta de atención o una úlcera péptica

En otra realización de este método la condición es un infarto cerebral y el compuesto de la fórmula I es administrada en combinación con un antagonista de $5HT_2$

Este invento también suministra los métodos arriba recitados en donde el compuesto de la fórmula I es administrado en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina

Este invento también suministra un método para sacar imágenes de órganos en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero una forma radioactiva de un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR $-SO_2R$ $-NHSO_2R$ - $(C_{1\ 6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -COR COOR $(C_{1\ 6})$alquilo trifluormetoxilo y $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos $(C_{3\ 6})$cicloalquilo ó trifluorometoxilo

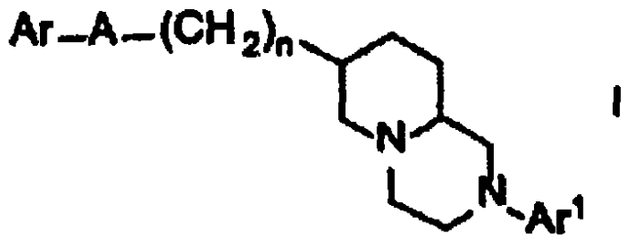
cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno $(C_{1\ 6})$alquilo $(C_{1\ 6})$alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo $(C_{2\ 6})$alquenilo $(C_{3\ 6})$cicloalquilo y $(C_{1\ 6})$alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

y detectar las emisiones del compuesto radioactivo

Este invento también suministra un método para sacar imágenes de órganos en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiocianato -SR -SOR $-SO_2R$ $-NHSO_2R$ - (C_{1-6})alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -COR COOR (C_{1-6})alquilo trifluormetoxilo y (C_{1-6})alquilo sustituido con

uno hasta seis halógenos (C_{3-6})cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e i-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en combinación con un agente radioactivo y detectar las emisiones del agente radioactivo

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo o quinolilo Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo o pirazinilo A es O S SO_2 CHOH ó CH_2 preferiblemente O S ó CH_2 n es 0 1 ó 2 y en donde Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro nitro ciano NR^1R^2 -(C_{1-6})alcoxilo -COOR $CONR^1R^2$ y (C_{1-6})alquilo En una realización más específica Ar Ar^1 A y n son tal como se

definen en este párrafo excepto que Ar y Ar^1 no son sustituidos por nitro

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde Ar es opcionalmente sustituido por fenilo Ar^1 es opcionalmente sustituido y es seleccionado a partir de fenilo piridinilo y pirimidinilo A es O y n es 1

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde cuando A es O n es 1 y Ar^1 es 5-fluoropirimidin-2-ilo entonces Ar no puede ser *p*-fluorofenilo

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde A es O ó S n es 1 y Ar es fenilo o fenilo sustituido

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde A es CH_2 n es cero y Ar es benzoxazolonilo o benzoxazolonilo sustituido

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde A es O Ar es cianofenilo y Ar^1 es cloropiridinilo o fluoropirimidinilo

En otra realización el compuesto de la fórmula I de los métodos del invento es en donde Ar^1 es 5-fluoro-pirimidin-2-ilo

En otra realización de los métodos Ar^1 es 5-fluoropirimidin-2-ilo ó pirimidin-2-ilo

En otra realización el compuesto de la fórmula I en los métodos del invento es seleccionado entre

(7S 9aS)-7-((3-metil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-carbometoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-nitro-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-ciano-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-metoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3(1 1-dimetil)etil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

Descripción Detallada del Invento

El termino tratar" como se utiliza aquí se refiere a retardar o invertir el progreso de una enfermedad trastorno o condición ó aliviar ó prevenir los mismos o uno o más síntomas de tal trastorno o condición a los cuales el término tratar" se aplica El término tratamiento" como se utiliza aquí se refiere al acto de tratar un trastorno o condición el termino tratar" como se definió anteriormente

Los términos enfermedad" y condición" a menos que se indique lo contrario incluyen enfermedades y condiciones crónicas así como también enfermedades y condiciones de naturaleza temporal Una enfermedad o condición tratable según éste invento puede ser una de inicio repentino Una enfermedad o condición cubierta por el presente invento puede ser de origen genético y/o ambiental Sin embargo el origen de la enfermedad o condición no necesita ser conocido siempre y cuando el sujeto afligido con la enfermedad o condición pueda beneficiarse del tratamiento con uno o más de los compuestos descritos aquí

El término trastornos del sistema de la serotonina" como se utiliza aquí se refiere a trastornos el tratamiento de los mismos el cual puede ser realizado o facilitado mediante la

alteración (es decir aumentar o disminuir) de la neurotransmisión mediada por la dopamina

Una enfermedad o condición causada por un trastorno del sistema de la serotonina o un trastorno del sistema de la dopamina" es para propósitos de esta solicitud cualquier enfermedad o condición que tenga al menos neurotransmisión mediada por la serotonina ó neurotransmisión mediada por la dopamina como un factor contribuyente La enfermedad o condición puede pero no necesariamente tener tanto neurotransmisión mediada por la serotonina como neurotransmisión mediada por la dopamina como factores contribuyentes

Cuando se dice aquí que una enfermedad o condición es causada" por un trastorno del sistema de la serotonina ó un trastorno del sistema de la dopamina esto significa que el trastorno es un factor contribuyente a la enfermedad o condición

El químico de habilidad común reconocerá que ciertas combinaciones de substituyentes pueden ser químicamente inestables y evitará estas combinaciones o alternativamente

protegerá grupos sensibles con grupos protectores bien conocidos

El término alquilo" como se utiliza aquí a menos que se indique lo contrario incluye radicales de hidrocarburos saturados monovalentes que tienen fracciones lineales ramificadas o cíclicas o combinaciones de estas

El termino alcoxilo" como se utiliza aquí a menos que se indique lo contrario se refiere a radicales que tienen la formula -O-alquilo en donde alquilo" es definido como antes

Los compuestos de la formula I anterior contienen centros quirales y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas Este invento se relaciona con todos los isómeros ópticos y todos los demás estereoisomeros de los compuestos de la formula I y mezclas de los mismos

Este invento también se relaciona con un método para tratar un trastorno o condición que pueda ser tratado alterando (es decir aumentar o disminuir) la neurotransmisión mediada por la serotonina en un mamífero incluyendo un humano comprendiendo la administración a dicho mamífero de una

cantidad de un compuesto de la formula I como se definió antes ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sea efectiva para tratar tal trastorno o condición

Ejemplos de depresión que se puede tratar según el invento descrito aquí incluyen pero no se limitan a distimia trastorno depresivo mayor depresión pediátrica depresión recurrente depresión de único episodio depresión postparto depresión en pacientes de Parkinson pacientes de cáncer y pacientes post infartación del miocardio y depresión sintomática subsindromal Ejemplos de fobias que pueden ser tratadas según el invento descrito aquí incluyen pero no están limitadas a fobia social agorafobia y fobias específicas

Ejemplos de trastornos alimenticios que pueden ser tratados según el presente invento incluyen pero no están limitados a bulimia y anorexia nerviosa

Ejemplos de dependencia química y/o adicción tratable según el invento descrito aquí incluyen pero no están limitados a dependencia y/o adicción a alcohol nicotina cocaína heroína fenobarbitol ó benzodiazepina

Ejemplos de trastornos sexuales que pueden ser tratados según el invento descrito aquí incluyen pero no están limitados a parafilias eyaculación prematura y disfunción sexual

Este invento también se relaciona con cualquiera de los métodos precedentes en donde el compuesto de la formula I como se definió anteriormente ó la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado con un inhibidor de la recaptación de la serotonina (SRI) (ej sertralina fluoxelina fenfluramina ó fluvoxamina) El término administrado en combinación con" como se utiliza aquí significa que el compuesto de la formula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado en la forma de una composición farmacéutica que también contiene un SRI o que tal compuesto o sal es administrado en una composición farmacéutica separada de aquella en la cual el SRI es administrado pero como parte de un régimen de dosis que requiere la administración de ambos agentes activos para el tratamiento de un trastorno o condición particular

Este invento también se relaciona con el método anterior de tratar el infarto cerebral tal como aquel causado por apoplejia isquemia ó lesión traumática de cabeza en un mamifero en donde el compuesto de la formula I como se

definió anteriormente ó la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado en combinación con un antagonista del receptor de serotonina-2 ($5HT_2$) (ej cetanserina pelanserina pipamperona espiperona pipenperina ó ritanserina) ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo Otros antagonistas del receptor $5HT_2$ que pueden ser utilizados en los métodos de este invento son citados en la Patente U S 5 384 857 la cual fue otorgada en Noviembre 15 de 1994 Esta patente es incorporada aquí por referencia en su totalidad

Se pueden utilizar las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la formula I como se citó anteriormente en los diferentes métodos de este invento Los compuestos de la formula I son de naturaleza básica y son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos orgánicos o inorgánicos Los ácidos que pueden ser utilizados para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de la formula I son aquellos que forman sales de adición ácida no tóxicas es decir sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables tales como el hidrocloruro hidrobromuro hidroyoduro nitrato sulfato bisulfato fosfato fosfato ácido isonicotinato acetato

lactato salicılato cıtrato cıtrato ácıdo tartrato pantotenato bitartrato ascorbato succınato maleato fumarato gloconato glucaronato sacarato formato benzoato glutamato metanosulfonato etanosulfonato benzenosulfonato y p-toluenosulfonato

El termıno uno o más substıtuyentes" como se utiliza aquí ıncluye desde uno al máxımo numero de substıtuyentes con base en el número de sitıos de enlace disponıbles

La formula I anterior ıncluye compuestos ıdénticos excepto por el hecho que uno o más átomos (por ejemplo átomos de hıdrogeno carbono ó fluor) son reemplazados por ısótopos radioactıvos de los mısmos Tales compuestos radiorotulados son útiles como herramıentas de ınvestıgación y dıagnostico en por ejemplo estudıos de metabolismo estudios farmocıneticos y ensayos aglomerantes

Este invento también se refiere a un método tal como tomografía de emısión de positrones (PET) de obtención de ımágenes de un mamífero ıncluyendo un humano al cual se le ha admınistrado un compuesto radıorotulado de la formula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Los compuestos de la formula I que son empleados en el presente invento siendo ligandos para subtipos de receptores de serotonina especialmente el receptor $5HT_{1A}$ dentro del cuerpo son por consiguiente de uso en el tratamiento de trastornos del sistema de la serotonina

Los compuestos de la formula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (en adelante también denominados colectivamente como los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento") pueden ser preparados como se describió en la Solicitud U S Numero de Serie 08/809 145 ahora patente U S 5 852 031 *supra* incorporada aquí por referencia en su totalidad

Los compuestos de la formula I en los cuales uno o más átomos son radioactivos pueden ser preparados mediante métodos conocidos por una persona de habilidad común en el estado de la técnica

Por ejemplo los compuestos de la formula I en donde el átomo radioactivo es tritio pueden ser preparados al reaccionar un haluro de arilo Ar-X en donde el halogeno es cloro bromo ó yodo con $^3H_2$ gaseoso y un catalizador metálico nobel tal como paladio suspendido en carbono en un solvente apropiado

tal como un alcohol inferior preferiblemente metanol o etanol Compuestos de la formula I en donde el átomo radioctivo es ^{18}F pueden ser preparados al reaccionar un aril trialquil estanano A -S R_3 en donde R es alquilo inferior preferiblemente metilo o n-butilo con fluor enriquecido con ^{18}F (F_2) OF_2 ó CF_2OOF en un solvente apropiadamente inerte (de M Namavari Química del Fluor 1995 74 113)

Los compuestos de la formula I en donde el átomo radioactivo es ^{11}C ó ^{14}C pueden ser preparados al reaccionar un haluro de arilo Ar-X en donde X es preferiblemente bromo o yodo ó un sulfonato de aril-trifluorometano ($Ar-OSO_2CF_3$) con cianuro[^{11}C] de potasio o cianuro[^{14}C] de potasio y un catalizador metálico nobel tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un solvente inerte de reacción tal como agua o tetrahidrofurano y preferiblemente una mezcla de agua y tetrahidrofurano (ver Y Andersson B Langstrom *J Chem Soc Perkin Trans* 1 1994 1395)

La utilidad de los agentes radioactivos con afinidad para receptores $5HT_{1A}$ para visualizar órganos del cuerpo directa o indirectamente ha sido documentada en la literatura Por ejemplo C -Y- Shiue *Sinapsis* 1997 25 147 y S Houle *Can Nucl Med Commun* 1997 18 1130 describen el uso de

ligandos de receptores $5HT_{1A}$ para tomar imágenes de receptores $5HT_{1A}$ en el cerebro humano utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) Las anteriores referencias son incorporadas aquí por referencia en sus totalidades

Los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento pueden ser administrados oralmente bucalmente transdermalmente (ej a través del uso de un parche) parenteralmente ó tópicamente La administración oral es preferida En general estos compuestos son preferiblemente administrados en dosis entre 1 mg y 1000 mg aproximadamente por día aunque pueden ocurrir variaciones dependiendo del peso y condición de la persona tratada y la ruta particular de administración elegida En algunas instancias los niveles de dosificación por debajo del límite inferior antes mencionado pueden ser más que adecuados mientras en otros casos aún dosis mayores pueden ser empleadas sin producir ningún efecto secundario perjudicial siempre que tales dosis mayores sean primero divididas en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día

Cuando se utiliza en la misma composición farmacéutica oral parenteral ó bucal como un SRI la dosis diaria del compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo

estará dentro del mismo rango general como se especificó anteriormente para la administración de tal compuesto o sal como un agente activo simple La dosis diaria del SRI en tal composición generalmente estará dentro del rango de 1 mg y 400 mg aproximadamente

Cuando se utiliza en la misma composición farmacéutica oral parenteral ó bucal como un antagonista $5HT_2$ la dosis diaria del compuesto de la fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará dentro del mismo rango general como se especificó anteriormente para la administración de tal compuesto o sal como un agente activo simple La dosis diaria del antagonista $5HT_2$ en tal composición generalmente estará dentro del rango de aproximadamente 0 1-10 partes por peso relativo a 1 0 partes por peso del compuesto de la fórmula I

Los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento pueden ser administrados solos o en combinación con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables mediante una u otra de las dos rutas previamente indicadas y tal administración puede ser llevada cabo en dosis simples o múltiples Más particularmente los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento pueden ser

administrados en una variedad de diferentes formas de dosificación es decir pueden ser combinados con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de tabletas cápsulas pastillas trociscos caramelos polvos atomizaciones cremas ungüentos supositorios jaleas geles pastas lociones pomadas elixires jarabes y similares Tales portadores incluyen por ejemplo rellenos o diluyentes sólidos medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos Además las composiciones farmacéuticas orales pueden ser apropiadamente endulzadas y/o saborizadas

Para administración oral las tabletas que contienen varios excipientes tales como celulosa microcristalina citrato de sodio carbonato de calcio fosfato de dicalcio y glicina pueden ser empleados junto con varios desintegrantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz papa o tapioca) ácido algínico y ciertos silicatos complejos junto con aglomerantes de granulación como polivinilpirrolidona sacarosa gelatina y acacia Adicionalmente agentes de lubricación tales como estearato de magnesio laurilsulfato sódico son a menudo muy útiles para propósitos de formación de tabletas Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser empleadas como rellenos en cápsulas de gelatina

materiales preferidos en esta conexión también incluyen lactosa o lactina así como también glicoles de polietileno de alto peso molecular Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral el ingrediente activo puede ser combinado con varios agentes endulzantes o saborizantes materia colorante o tintes y si así se desea también agentes de emulsificación y/o suspensión junto con diluyentes tales como agua etanol glicol de propileno glicerina y varias combinaciones similares de los mismos

Para administración parenteral se pueden emplear soluciones de un compuesto terapéutico utilizado en los métodos del presente invento en aceite de ajonjolí o coco o en glicol de propileno acuoso Las soluciones acuosas deben ser apropiadamente amortiguadas si es necesario y el diluyente líquido primero hecho isotónico Estas soluciones acuosas son apropiadas para propósitos de inyección intravenosa Las soluciones aceitosas son apropiadas para propósitos de inyección intra-articular intramuscular y subcutánea La preparación de todas estas soluciones bajo condiciones estériles es fácilmente realizada por técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por aquellos de habilidad en el estado la técnica

Adicionalmente también es posible administrar compuestos terapéuticos utilizados en los métodos del presente invento tópicamente cuando se tratan condiciones inflamatorias de la piel y esto puede ser preferiblemente hecho mediante el uso de cremas jaleas geles pastas pomadas y similares según la práctica farmacéutica estándar

La actividad de los compuestos del presente invento con respecto a la capacidad de unión de $5HT_{1A}$ puede ser determinada según el siguiente procedimiento Los ensayos aglomerantes que utilizan membranas derivadas de células HeLa que expresan el receptor humano $5HT_{1A}$ ó de membranas derivadas de tejido cerebral de ratas pueden ser realizados según procedimientos estándares Por ejemplo las células HeLa que expresan el receptor humano $5HT_{1A}$ pueden ser cultivadas en cultivo para confluencia y luego cosechadas reemplazando el medio con solución salina amortiguada con fosfato conteniendo 5 mM EDTA y centrifugación a 1000 x g durante 10 minutos a 4 C La píldora es homogeneizada en un amortiguador Tris de 50 mM conteniendo 4 mM de $CaCl_2$ y con un pH de 7 7 utilizando un Brinkman Politron en la posición 6 durante 20 segundos y centrifugada a 48 000 x g durante 10 minutos a 4 C Las membranas son almacenadas en estado de congelación a -78 C hasta el momento del ensayo El dia del experimento

las membranas son resuspendidas en un amortiguador Tris de 50 mM (pH 7 7) conteniendo 4 mM de $CaCl_2$ y 10µM de pargilina hasta una concentración final de tejido de 2 5 mg/mL y agregadas a los tubos de prueba que contienen un amortiguador de incubación varias concentraciones de droga de prueba y [^{3}H]-8-OH-DPAT El enlace no específicó el definido en la presencia de una concentración de saturación de 5HT Los tubos de ensayo son incubados durante 30 minutos a 37 C para rendir equilibrio y las incubaciones son terminadas mediante filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B utilizando una cosechadora celular Brandel Las membranas son lavadas tres veces con alicuotas de 4 ml de un amortiguador enfriado por hielo (sin $CaCl_2$ o pargilina) El ligando limitado por membranas es determinado mediante conteo de centelleo líquido de los filtros en el cóctel de centelleo Ready-Safe La constante de disociación (K_d) para el radioligando previamente determinada mediante análisis de saturación es usada para calcular K_i s aparentes por medio de la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff 1973) Las concentraciones IC_{50} (concentración del compuesto requerido para desplazar enlace especifico en 50%) pueden ser calculadas mediante análisis de regresión lineal de las curvas de concentración-respuesta a partir de estudios de compentencia de enlace Los

compuestos preferidos de este invento se unen al receptor humano $5HT_{1A}$ con un K_j menor que 5 0 micromolar

Las actividades agonistas y antagonistas de los compuestos terapéuticos utilizados en los métodos de este invento en receptores $5HT_{1A}$ pueden ser determinadas utilizando una concentración de saturación simple según el siguiente procedimiento Conejillos de indias machos Hartley son decapitados el cerebro removido y el hipocampo dividido El hipocampo es homogenizado en un amortiguador HEPES de 5 mM conteniendo 1 mM de EGTA (pH 7 5) utilizando un homogenizador de mano Teflon y centrifugado a 35 000 x g durante 10 minutos a 4 C Las píldoras son resuspendidas en un amortiguador HEPES de 100 mM conteniendo 1 mM (pH 7 5) hasta una concentración final de proteínas de 20 µg de proteínas por tubo Los siguientes agentes son agregados de manera que la mezcla de reacción en cada tubo se constó de 2 0 mM de MgCl 0 5 mM de ATP 1 0 mM de cAMP 0 5 mM de IBMX 10 mM de fosfocreatina 0 31 mg/mL de fosfoquinasa de creatina 100 µM de GTP y 0 5-1 microcuries de [^{32}P]-ATP (30 Cl/mmol NEG-003 - New England Nuclear) La incubación es iniciada mediante la adición de tejido a tubos para microcentrífuga siliconizados (en triplicado) a 30 C durante 15 minutos Cada tubo recibe 20 µL de tejido 10 µL de droga ó amortiguador (en

concentración final de 10X) y 40 µL de la mezcla de la reacción precedente La incubación es terminada mediante la adición de 100 mL de SDS al 2% 1 3 mM de cAMP 45 mM de solución ATP conteniendo 40 000 dpm [^{3}H]-cAMP (30 Cl/mmol NET-275 - New England Nuclear) para monitorear la recuperación de cAMP de las columnas La separación de [^{32}P]-ATP y [^{32}P]-cAMP es realizada utilizando el método de Salomon Bioquímica Analítica 1974 58 541-548 La radioactividad es cuantificada mediante conteo de centelleo liquido La inhibición máxima es definida por 10µ M de (R)-8-OH-DPAT para receptores 5-HT$_{1A}$ El porcentaje de inhibición por los compuestos de prueba es luego calculado en relación con el efecto inhibitorio de (R)-8-OH-DPAT para receptores 5-HT$_{1A}$ La inversión de la inhibición inducida por agonistas de la actividad de la adenilato ciclasa estimulada por forskolina es calculada con relación con el efecto agonista de 32 nM

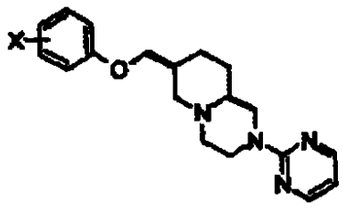
La actividad dopaminérgica de los compuestos de la formula I en particular su capacidad de unión de receptores D_4 puede ser determinada como se describe en la Solicitud U S Número de Serie 08/809 145 ahora patente U S 5 852 031 *supra*

Los siguientes Ejemplos de compuestos terapéuticos de la formula I en el siguiente invento son suministrados solamente

para los propósitos de ilustración y no limitan el invento el cual es definido por las reinvindicaciones

EJEMPLO 1

(7R 9aS)-7-(fenoxi)metil-(2-pirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



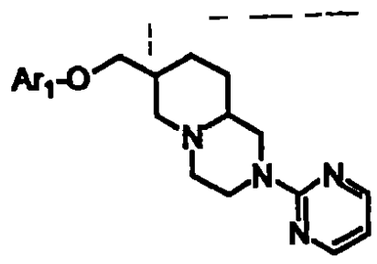
Una solución de 0 385 g (1 55 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 4) 0 220 g (2 34 mmol) de fenol y 0 488 g (1 86 mmol) de trifenilfosfina en 30 mL de THF seco fue tratada con 0 324 g (1 86 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y la mezcla agitada a 23 C durante 16 h El solvente fue evaporado el residuo disuelto en éter de etilo y tratado con HCl(g) en éter El precipitado fue recolectado sobre un embudo Büchner y lavado con 1 1 éter acetato de etilo tres veces El sólido fue disuelto en agua basificado con 1 M de NaOH y extraído con cloroformo La capa orgánica fue lavada con 1 M de NaOH (2x) y agua (1x) secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para

rendir 0 310 g de (7R 9aS)-7-fenoximetil-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-2-pirimidin-2-il-1Hpirido[1 2-a]pirazine pf (punto de fusión) (HCl)203-205 C

^{15}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 0 36 4 43 6 49 1 54 9 58 8 60 8 70 9 109 8 114 5 120 6 128 4 157 7 159 0 161 5 HMRS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 195 Encontrado 324 194

EJEMPLO 2

7-(fenoxi-substituido) metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazines



Compuestos de la anterior formula fueron preparados a partir de isómeros de 7-hidroximetil-(2-pirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 4 Patente US 5 122 525 y WO92/13858) según el ejemplo 1 substituyendo el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografia instantánea

de gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano o mezcla de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración estereo-química el substituyente de 7-(fenoxi opcionalmente substituido)metilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de espectroscopia de masa de alta resolución son mostrados La patente U S 6 122 525 es incorporada en esta solicitud por referencia en su totalidad

EJEMPLO 2a

(7SR 9aSR)-7-fenoximetilo pf 119-122 C Anal calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$-HCl C 63 23 H 6 98 N 15 53 Encontrado C 63 19 H 7 30 N 15 66

EJEMPLO 2b

(7R 9aR)-7-fenoximetilo pf 226-231 C HRMS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 1945 encontrado 324 1920

EJEMPLO 2C

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metilo pf 263-266 C HRMS calculado para $C_{19}H_{24}FN_4O$ 342 1851 encontrado 342 1796

EJEMPLO 2d

(7RS 9aSR)-7-((2 4-difluoro)fenoximetilo) pf 242 5-244 C HMRS calculado para $C_{19}H_{22}F_3N_4O$ 360 1775 encontrado 360 1775

EJEMPLO 2e

(7RS 9aSR)-7-(3 4-Difluorofenoxi)metilo pf 239-240 C HRMS calculado para $C_{16}H_{22}F_2N_4O$ 360 1762 encontrado 360 1745

EJEMPLO 2f

(7RS 9aSR)-7-((3-Fluoro)fenoximetilo) pf 242-243 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_4O$ 342 1856 encontrado 342 1851

EJEMPLO 2g

(7RS 9aSR)-7-(2-Naftoxymetilo) pf 143-145 C HRMS calculado para $C_{23}H_{24}N_4O$ 374 2107 encontrado 374 2097

EJEMPLO 2h

(7RS 9aSR)-7-(1-Naftoximetilo) pf 243-245 C HRMS calculado para $C_{23}H_{26}N_4O$ 374 2107 encontrado 374 2098

EJEMPLO 2i

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluoro-3-metilfenoxi)metilo pf 232-233 C HRMS calculado para $C_{20}H_{25}FN_4O$ 356 2012 encontrado 356 1992

EJEMPLO 2j

(7RS 9aSR)-7-((Carbometoxi)fenoximetilo) pf 194-198 C HRMS calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$ 382 2005 encontrado 382 2010

EJEMPLO 2k

(7RS 9aSR)-7-(5-Fluoroquinolin-8-iloxi)metilo pf 218-220 HRMS calculado para $C_{22}H_{25}FN_5O(MH+)$ 394 2043 encontrado 394 2059

EJEMPLO 2l

(7RS 9aSR)-7-((2-Metoxi-5-(1-metil)etil)fenoxi)metilo pf 94-99 CHRMS calculado para $C_{23}H_{32}N_4O$ 396 2516 encontrado 396 2504

EJEMPLO 2m

(7RS 9aSR)-7-((2-Metoxi-3-(1-metil)etil)fenoxi)metilo pf 219-221 C HRSM calculado para $C_{23}H_{32}N_4O_2$ 396 2618 encontrado 396 2522

EJEMPLO 2n

(7RS 9aSR)-7-((2-Metoxi-4-acetil)fenoxi)metilo pf 224 C (dec) HMRS calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 396 215 encontrado 396 210

EJEMPLO 2o

(7R 9aS)-7-(3-(1-Metıl)etilfenoxı)metılo pf 70-120 C(dec)

HRMS calculado para $C_{22}H_{26}N_4O$ 366 2413 encontrado 366 2420

EJEMPLO 2p

(7RS 9aS)-7-((2-metoxi)fenoxi)metilo pf 213-215 C HMRS

calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_2$ 364 2050 encontrado 354 2093

EJEMPLO 2q

(7R 9aS)-7-((4-Acetamido)fenoxı)metılo pf 192 C HMRS

calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_2$ 381 2159 encontrado 381 2120

EJEMPLO 2r

(7R 9aS)-7-(4-(1 1-Dimetıl)etıl-fenoxi)metılo pf

237 244 C(dec) HMRS calculado para

$C_{23}H_{32}N_4O$ 380 2576 encontrado 380 2674

EJEMPLO 2s

(7R 9aS)-7-(3-(1 1-Dımetil)etil-fenoxı)metilo pf 229-230 C

HRMS calculado para $C_{23}H_{32}N_4O$ 380 2576 encontrando 380 2577

EJEMPLO 2t

(7R 9aS)-7-(2-(1 1-Dımetıl)etil)-fenoxı)metılo pf 240-241 C

HRMS calculado para $C_{23}H_{32}N_4O$ 380 2576 encontrado 380 2580

285

EJEMPLO 2u

(7R 9aS)-7-(4-Metoxi-fenoxı)metılo pf 219-222 C HRMS calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_2$ 354 2050 encontrado 354 2063

EJEMPLO 2v

(7R 9aS)-7-(3-Metoxi-fenoxı)metilo pf 113-115 c HRMS calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_2$ 354 2056 encontrado 354 2041

EJEMPLO 2w

(7R 9aS)-7-(3-Acetamıdo-fenoxı)metılo pf 156-158 C HRMS calculado para $C_{21}H_{27}N_5O_2$ 381 2165 encontrado 351 2160

EJEMPLO 2x

(7R 9aS)-7-(2-Cıano-fenoxi)metılo pf 250-252 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_4O$ 349 1903 encontrado 349 1932

EJEMPLO 2y

(7R 9aS)-7-(3-Ciano-fenoxi-)metılo pf 241 5-243 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_5O$ 349 1903 encontrado 349 1897

EJEMPLO 2z

(7R 9aS)-7-(3-Dımetılamıno-fenoxı)metilo pf 80-82 HRMS calculado para $C_{21}H_{29}N_5O$ 367 2372 encontrado 367 2357

EJEMPLO 2aa

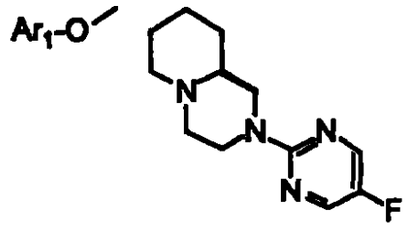
(7R 9aS)-7-(3 4-Difluoro-fenoxi)metilo pf 252-254 C HRMS calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O$ 360 1763

EJEMPLO 2ab

(7s 9AR)-7-(4-Fluoro-fenoxi)metilo pf 281-282 C HRMS calculado para $C_{15}H_{23}FN_4O$ 342 1856 encontrado 342 1841

EJEMPLO 3

(7R 9aS)-7-(Substituido)metilo-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]piraxinas



compuestos de la formula anterior fueron preparados según el ejemplo 1 utilizando (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 5) y el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografia instantánea de gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano o mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración

estereoquímica el 7-substituyente el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS ó ^{13}C NMR son mostrados

EJEMPLO 3a

(7R 9aS)-7-(3-Cianofenoxi)metilo pf 192-194 C HRSM calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O$ 367 1808 encontrado 367 1793

EJEMPLO 3b

(7R 9aS)-7-(4-Cianofenoxi)metilo pf 256-257 HRSM calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O$ 367 1808 encontrado 367 1793

EJEMPLO 3c

(7R 9aS9-7-(2-metoxi-3-(1-metil)etil-fenoxi)metilo pf> 286 C HRMS calculado para $C_{23}H_{31}FN_4O_2$ 414 242424 encontrado 414 2418

EJEMPLO 3d

(7R 9aS)-7-(2-Fluorofenoxi)metilo pf 209-210 C HRSM calculado para $C_{19}H_{22}F_2H_4O$ 360 1762 encontrado 360 1767

EJEMPLO 3e

(7R 9aS)-7-(3-Fluorofenoxi pf 229-232 c HRSM calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O$ 360 1767 encontrado 360 1755

EJEMPLO 3f

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxı)metilo pf 249-254 C calculado para $C_{10}H_2$ F_2N_4O 360 1767 encontrado 360 1741

EJEMPLO 3g

(7R 9aS)-7-(3 4-Difluorofenoxi)metılo pf 229-236 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_4O$ 378-1667 encontrado 378 1660

EJEMPLO 3h

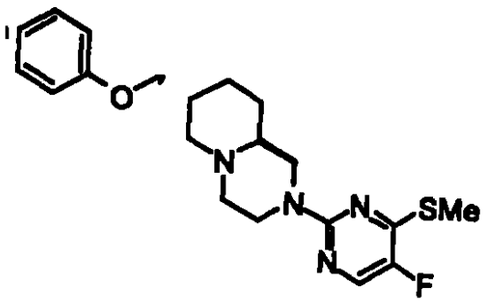
(7R 9aS)-7-(3 5-Dıfluorofenoxı)metılo pf 248-250 C HRSM calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_4O$ 378 1667 encontrado 378 1680

EJEMPLO 3i

(7R 9aS)-7-(4-lodofenoxı)metılo pf 284-286 C HRMS calculado para $C_{19}H_{22}FlN_4O$ 468 0822 encontrado 468 0785

EJEMPLO 4

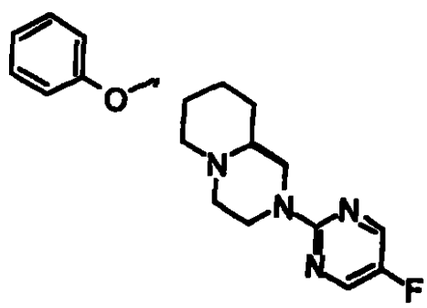
(7RS 9aSR)-7-Fenoximetıl-2-(5-fluoro-4-tıometılpırımıdın-2-ıl)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue preparado según el ejemplo 1 utilizando fenol y (7RS 9aSR)-7-hidroximetilo-2-(5-fluoro-4-tiometilo)pirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 6) Pf (HCl) 192-198 C Anal calculado para $C_{20}H_{25}FN_4OS$ C 61 82 H 6 49 N 14 42 encontrado C 61 52 H 6 56 N 14 42

EJEMPLO 5

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



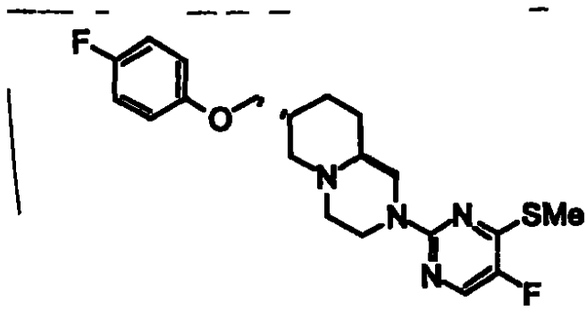
Una solución de 3 74 g (9 63 mmol) de (7RS 9aSR)-7-fenoximetil-2-(5-fluoro-4-tiometilpirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9 -octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo4) en 200 mL de etanol fue tratada con 0 3 g de

níquel de Raney y la mezcla fue sometida a reflujo durante 2 horas

Se agregó 0 3 g de catalizador y el reflujo continuó durante 24 h Una cuarta cantidad de catalizador (0 3 g) fue agregada y se sometió a reflujo durante 4 h La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente filtrada a través de Celite lavada con etanol y el filtrado fue evaporado La purificación por cromatografía instantánea de gel de sílice con cloruro de metileno y 99 1 cloruro de metileno metanol rindió 1 30 g(39%) del compuesto pf (-HCl) 215-217 C HRMS calculado para $C_{18}H_{23}FN_4O$ 342 1851 encontrado 342 1853

EJEMPLO 6

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(5-fluoro-4-tiometil-pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

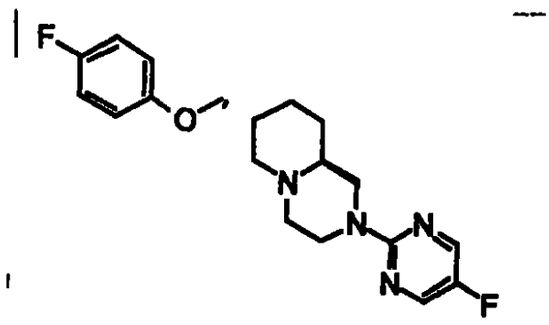


291

El compuesto fue preparado según el Ejemplo 1 utilizando 4-fuorofenol y (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(5-fluoro-4-tiometilpırımidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazina (preparación 6) pf (Hcl)201-210 C ^{13}C NMR(base 115 90 140 4 140 7 150 9 155 1 158 8 HRSM calculado para $C_{20}H_{24}F_2N_4$ OS 406 166 encontrado 406 161

EJEMPLO 7

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenil)metil-2-(5-fluoropirımıdin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına

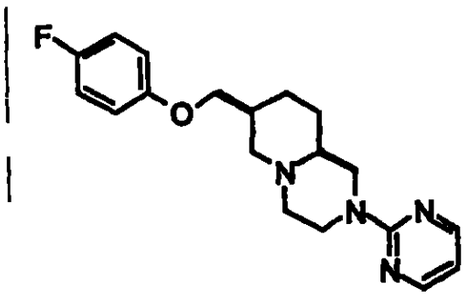


Utılızando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 8 23 g (20 3 mmol) de (7RS 9aSR)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-(5-fluoro-4-tıometilpirimidın-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pirazina rindió 3 4 g del compuesto pf (HCl)249-253 C Anal calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O$ HCl C 57 50 H 5 84 N 14 12 encontrado C 57 40 H 5 84 N 13 99

292

EJEMPLO 8

(7RS 9aSR)-7-((4-Fluorofenoxi)metil)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 0 600 g (2 43 mmol) de (7SR 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1-*H*-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 122 525) y 0 34 mL (2 7 mmol) de trietilamina en 10 mL de cloruro de metileno a 0 C fue tratada con 0 20 mL (2 5 mmol) de cloruro de metanosulfonilo Después de 10 minutos la mezcla fue diluida con agua basificada con 1 M de NaOH separada y la mezcla fue extraida con más cloruro de metileno (2x) Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (1x) secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir 0 77 g (2 6 mmol) de mesilato

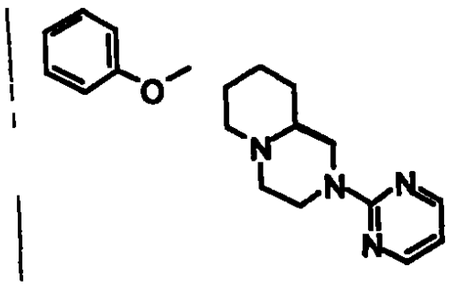
Una solución de 0 82 g (7 3 mmol) de 4-fluorofenol en 8 mL de DMF fue tratada con 0 35 g (8 8 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) y dejada reaccionar durante 2 horas a 40-50 C La mezcla de reacción fue enfriada a

temperatura ambiente y se agregó una solución de 0 77 g (2 6 mmol) del anterior mesilato en 8 mL de DMF La reacción fue luego calentada a 100 C durante 16 horas Después de enfriar hasta temperatura ambiente el solvente fue evaporado el residuo recogido en agua el pH ajustado a 2 con 1 M de HCl y lavada con acetato de etilo La fase acuosa fue hecha básica (pH 11) con 1M de NaOH y extraída con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir 0 430 g de producto crudo La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice eluyendo con 90 10 acetato de etilo hexano rindió 0 340 g (38%) del compuesto Se preparó una sal mezclando una solución de etanol-acetato de etilo de 0 29 g de base libre con una solución de 98 mg de ácido maleico en etanol y evaporación hasta sequedad El sólido blanco fue triturado con éter y secado *al vacío* para rendir 0 35 g de sal pf ($-C_4H_4O_4$) 128-139 C ^{13C} NMR (base $CDCl_3$) δ 24 8 25 2 33 8 43 6 49 1 54 9 56 6 61 1 69 5 109 7 115 25 115 58 115 83 155 4 157 7 161 5 Anal Calculado para $C_{18}H_{22}N_4OF$ C 66 64 H 6 77 N 16 36 Encontrado C 66 28 H 7 02 N 16 45

EJEMPLO 9

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(pirimidin-2-il)-

2 3 4 6 7 8 9 9a- octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



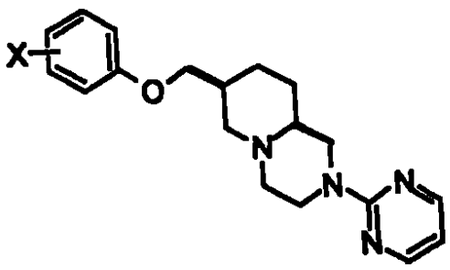
Una solución de 1 0 g (4 0 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 3) en 20 mL de cloruro de metileno seco fue enfriada hasta 0 C y tratada con 0 57 mL (4 4 mmol) de trietilamina y 0 33 mL(4 2 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en gotas Después de 15 minutos se agregó agua y el pH fue ajustado a 11 con 1N de NaOH Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno (2x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 1 0 g (76%) de mesilato

Una mezcla de 10 mL de DMF 0 90 g (9 6 mmol) de fenol y 0 45 g (10 2 mmol) de NaH (dispersión de aceite al 60%) en un frasco seco fue agitada durante 1 5 h a 40-50 C Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó el anterior

mesilato en 10 mL de DMF y la solución fue calentada a 100 - 110 C durante 16 horas Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó agua el pH se ajustó a 11 con 1N de NaOH y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3x) secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada El producto crudo fue triturado con unos pocos mililitros de agua disuelta en acetato de etilo secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La cromatografia instantánea sobre gel de silice con acetato de etilo rindió 0 68 g de la base libre como un sólido blanco pf (-2HCl)218-223 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 0 36 4 43 6 49 1 54 9 58 8 60 8 70 9 109 8 114 5 120 6 129 4 157 7 159 0 161 5 calculado para $C_{19}H_{24}NO_4$-2HCl C 57 43 H 6 60 N 14 10 encontrado H 6 88 N 13 83

EJEMPLO 10

7-(fenoximetilo substituido)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 6 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas



Los compuestos de la formula anterior fueron preparados según el Ejemplo 8 de (7SR 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas (Patente U S 5 122 625) y el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada mediante cromotografia de gel de silice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano ó mezcla de cloroformo y metanol como el solvente de elución Se muestran la configuración estereoquimica el substituyente 7-fenoximetilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y HRMS ó análisis de combustión ó datos de ^{13}C NMR

EJEMPLO 10a

(7SR 9aSR)-7-(4-Acetamidofenoxi)metilo pf 123 C (dec) ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 24 3 24 8 25 1 33 7 43 6 49 1 54 8 56 6 61 1 69 1 109 7 114 9 121 9 130 9 156 2 157 7 161 5 168 3

EJEMPLO 10b

(7SR 9aSR)-7-((Trifluorometil)fenoxi)metilo pf 104-119 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_3N_4O$ 392 1819 encontrado 392 1833

EJEMPLO 10c

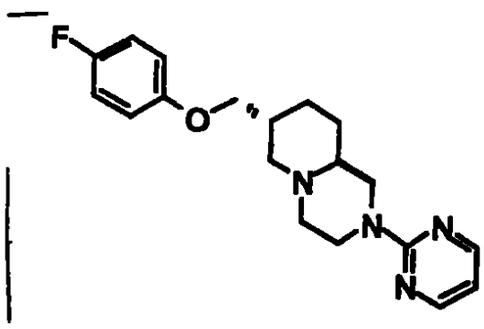
(7SR 9aSR)-7-((4-Metoxi)Fenoxi)metilo pf 112-114 C Anal calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_2$ -HCl C 61 44 H 6 96 N 14 33 encontrado C 61 23 H 7 29 N 14 51

EJEMPLO 10d

(7SR 9aSR)-7-((4-Carboetoxi)fenoxi)metilo pf 189-191 C HRMS calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 396 2162 encontrado 396 2179

EJEMPLO 11

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

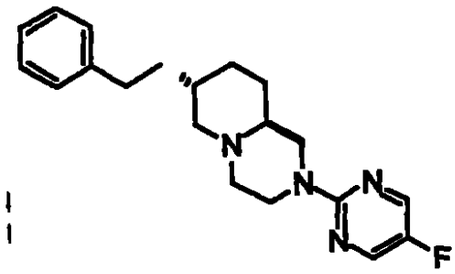


El compuesto fue preparado según la Preparación 3 con 2-cloropirimidina y (7R 9aS)-7-(4-flurofenoxi)metil-2

3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 8) pf (-HCl)283-286 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_4O$ 342 1856 encontrado 342 1867

EJEMPLO 12

(7R 9aS)-7-(2-fenil)etil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de 3 75 g(14 1 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 5) 2 48 g (21 2 mmol)de N-metilmorfolina-N-oxido 5 0 g de 4 cedazos moleculares A 0 495 g(1 41 mmol) de per-rutenato de tetrapropilamonio y 375 mL de cloruro de metileno fue agitado a temperatura ambiente durante 2 horas La reacción fue enfriada con tiosulfato de sodio saturado y filtrada a través de Celite El filtrado fue lavado con salmuera secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice con 95 5

cloroformo metanol rindió 2 27 g (61%) de (7R 9aS)-7-formil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

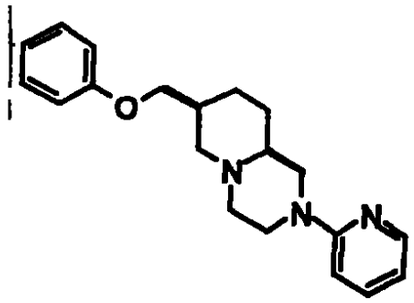
Una solución de 1 70 g (4 38 mmol) de cloruro de benciltrifenilfosfonio en 20 mL de THF seco fue enfriada hasta -78 C y tratada con 1 75 mL (4 38 mmol) de n-butilitio (2 5 M en hexano) Después de 15 minutos 1 05 g (3 98 mmol) de (7R 9aS)-7-formil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 20 mL de THF seco fue agregado por goteo en 30 minutos el baño refrigerante fue removido y la solución dejada calentar lentamente durante toda la noche (16 h) La solución fue concentrada al vacío y el residuo fue particionado entre éter de etílico y agua La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con éter de petróleo éter etílico en proporciones de 4 1 a 3 1 rindió los siguientes isómeros de 7-(2-fenil)etenil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina E-(7S 9as) 0 19 g (Rf= 0 75 con 3 1 hexano acetato de etilo) Z-87R 9aS) 0 16 g(Rf = 0 47 con 3 1 hexano acetato de etilo) E-(7R 9aS) 0 46 g (Rf = 23 con 3 1 hexano acetato de etilo)

300

Una mezcla de 0 15 g (0 44 mmol) de Z-(7R)aS)-7-(2-fenıl)etenıl-2-(5-fluoropırımıdin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pırazina 0 015 g de paladıo al 10% sobre carbono y 25 mL de etanol fue agitado bajo 40 psi de gas de hidrogeno en un aparato Parr durante 6 horas La mezcla fue filtrada a través de Celite y el filtrado concentrado para rendir 0 124 g de (83%) de (7R 9aS)-7-(2-fenil9etil-2-(5 fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pirazina pf (HCl) 250-252 C HRMS calculado para $C_{20}H_{25}FN_4O$ (MH+) 341 2142 encontrado 341 2126

EJEMPLO 13

(7SR 9aSR)-7-Fenoxımetil-2-(pırıdı-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2 -a]pırazına

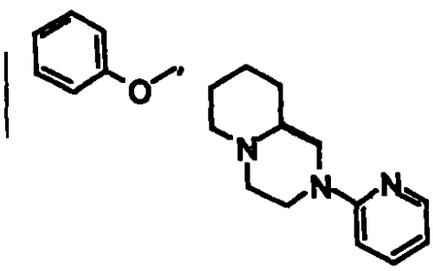


El compuesto fue preparado según el ejemplo 8 a partir de fenol y (7SR 9aSR)-hıdroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-2-pırıdın-2-il-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S

5 122 525) ^{13}C NMR (base CDCl) δ 24 8 25 3 33 8 45 1 50 7 54 8 56 6 61 0 68 8 107 1 113 1 114 7 120 6 129 4 137 4 148 0 159 3 1599 4 HRMS calculado para $C_{20}H_{25}N_3O$ 323 2000 encontrado 323 2003

EJEMPLO 14

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

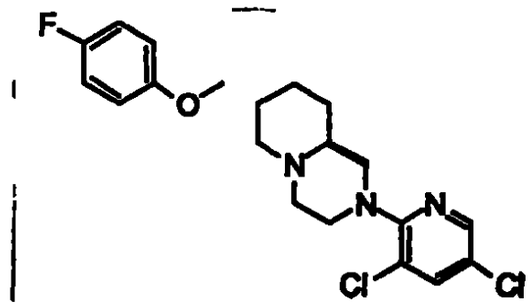


El compuesto fue preparado según el ejemplo 9 de (7RS 9aSR)-hidroximetil-2-(piridin-2-il)-2 3 4 6 7 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 11) y Fenol pf (HCl) 238-241 C $_{13}C$ NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 2 36 4 45 2 50 8 54 8 60 7 70 9 107 0 113 2 114 5 120 7 114 4 120 7 129 4 137 5 148 0 159 0 159 4 Anal calculado para $C_{20}H_{25}N_3O$ C 74 26 H7 79 N 12 99 encontrado C 74 12 H 7 84 N 12 86

302 204

EJEMPLO 15

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxı)metil-2-(3 5-dıcloropirıdın-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pirazına



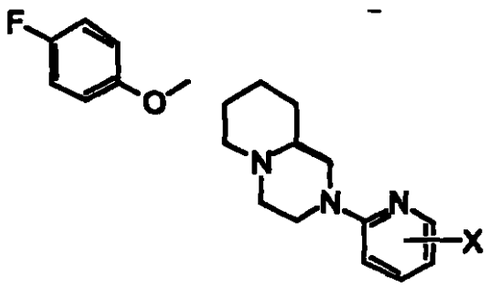
Una mezcla de 0 75 g (4 4 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroxımetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pırazına 4 02 g (22 1 mmol)de 2 3 5-tricloropırıdina 1 12 g (10 6 mmol) de carbonato de sodıo y 30mL de alcohol ısoamílıco fue sometida a reflujo durante 72 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambiente filtrada y concentrada al vacío El residuo fue dısuelto en acetato de etilo y lavado con carbonato de sodıo saturado La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada y el producto crudo fue purificado mediante cromatografıa instantánea sobre gel de sílıce eluyendo con 95 5 cloroformo metanol para rendir 1 10 g (80%) de (7RS 9aSR)-7-hıdroximetil-2-(3 5-dicloro-pırıdin)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pırazına

303 305

Una solución de 0 50 g (1 58 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(3 5-dicloro-piridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 40 mL de THF con 0 266 g (2 32 mmol) de 4-fluorofenol 0 498 g (1 90 mmol) de trifenilfosfina y 0 30 mL (1 90 mmol) de azodicarboxilato de dietilo fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas La mezcla fue diluida con acetato de etilo y tratada con HCl(g) de exceso en éter El solvente fue evaporado y el residuo lavado repetidamente con 1 1 acetato de etilo éter El polvo blanco fue disuelto en cloroformo lavado con 1M de NaOH (2x) secado(sulfato de magnesio) filtrado y evaporado El producto crudo fue purificado mediante cromatografia instantánea de gel de silice con 50 50 acetato de etilo hexano para rendir 0 566 g (87%) del compuesto pf (-HCl) 247-248 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 1 29 0 36 4 49 0 54 4 54 8 60 7 71 7 115 36 115 47 115 59 115 89 122 3 124 0 138 2 155 1 155 6 156 6 158 8 HRMS calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2FN_3O$ 409 1124 encontrado 409 1141

EJEMPLO 16

7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(piridin-2-il substituido)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas



304

Se prepararon compuestos según el Ejemplo 15 a partir de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 326 874) utilizando la 2-cloro ó 2-bromo piridina apropiada en el primer paso y 4-fluorofenol en el segundo paso La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografia instantánea de gel de silice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano o mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración estereoquimica el substituyente piridin-2-il substituido el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS son mostrados

EJEMPLO 16a

(7RS 9aSR) 2-(3-Cianopiridin-2-il) pf 194-195 C HRMS calculado para $C_{21}H_{23}FN_4O$ 355 2060 encontrado 355 2075

EJEMPLO 16b

(7RS 9aSR) 2-(4-Metilpiridin-2-il) pf 264-266 C HRMS calculado para $C_{21}H_{25}FN_3O$ 355 2060 encontrado 355 2075

EJEMPLO 16C

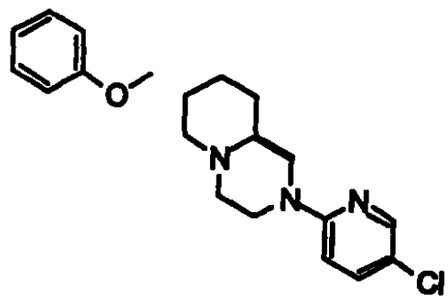
(7RS 9aSR) 2-(5-Bromopirıdin-2-il) pf 214-215 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}BrFN_3O$ 419 1008 encontrado 419 1037

EJEMPLO 16d

(7rs 9aSR) 2-(3-cloropiridin-2-il) pf 174-175 C HMRS calculado para $C_{20}H_{23}ClFN_3O$ 375 1514 encontrado 375 1528

EJEMPLO 17

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(5-cloropiridın-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına



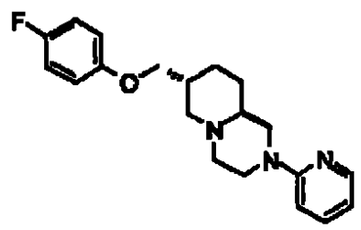
El compuesto fue preparado según el Ejemplo 15 utilızando 2 5-dıclopırıdına (7RS 9aSR)-7-hıdroxımetıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına(Patente US 5 326 874) y fenol pf (-HCl)218-224 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 1 36 4 45 3 50 9 54 6 58 8 60 6 70 9 107 8 114 5 120 7 129 4 137 1 146 2 157 6

306

159 0 Anal Calculado para $C_{20}H_{24}ClN_3O$ C 67 12 H 6 76 N 11 74 encontrado C 67 22 H 6 85 N 11 49

EJEMPLO 18

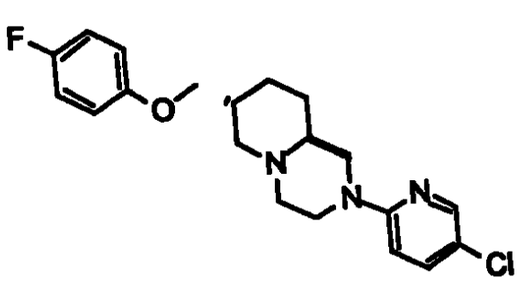
(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxı)metıl-2-(pırıdın-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazına



El compuesto fue sıntetızado según la Preparación 11 utilızando 2-bromopırıdine y (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metıl-2 3 4 -6 7 8 9 9a-octahidro -1H-pırıdo[1 2-a]pırazına (preparación 8) pf (HCl) 261-263 C HRMS calculado para $C_{20}H_{24}FN_3O$ 341 1903 encontrado 341 1928

EJEMPLO 19

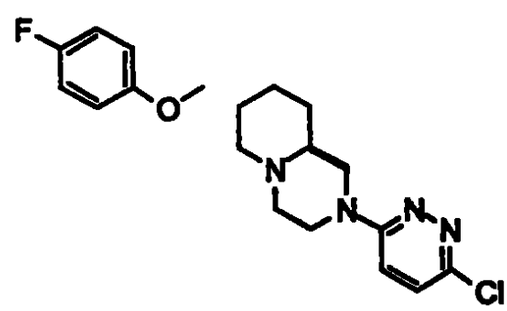
(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metıl -2-(5-cloropırıdın -2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına



El compuesto fue preparado según la Preparación 11 utilizando 2 5-dicloropiridine y (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (preparación 8) pf (-HCl) 237-238 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 1 36 4 45 3 50 9 54 6 68 7 60 5 71 6 107 7 115 36 115 47 115 60 115 90 120 1 137 1 146 3 155 6 157 6 158 8 HRMS calculado para $C_{20}H_{23}ClFN_3O$ 375 1514 encontrado 375 1544

EJEMPLO 20

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

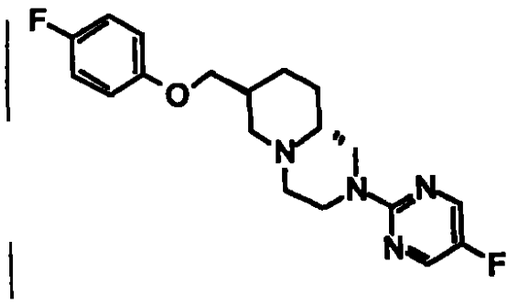


308

El compuesto fue preparado según la Preparación 3 con 3 66-dicloropiridazina y (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a] pirazina pf (HCl)265-270 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 8 29 0 36 4 45 1 50 4 54 4 58 6 60 3 71 5 115 2 115 3 115 4 115 6 115 9 128 7 146 7 155 0 155 6 156 76 158 82 HRMS calculado para $C_{19}H_{22}ClFN_4O$ 376 1461 encontrado 376 1453

EJEMPLO 21

(7S 9aR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

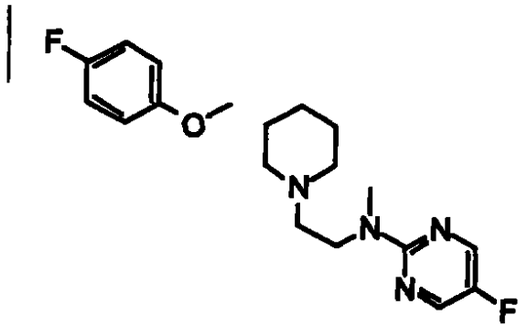


El compuesto fue preparado según la Preparación 3 con 2-cloro-5-fluoropirimidina y (7S 9R)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 9) pf (-HCl)251-252 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 27 0 29 0 36 4 44 3 49 8 54 8 58 8 60 7 71 6 115 35 115 45 115 59 116 89 145 0 145 3 149 9 163 2 155 1

155 6 158 7 156 8 HRMS calculado para $C_{13}H_{22}F_2N_4O$ 360 1762 encontrado 360 1763

EJEMPLO 22

(7R 9aR)-7-(4-Fluorofenoxı)metil-2-(5-fluoropirımıdin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pirazına

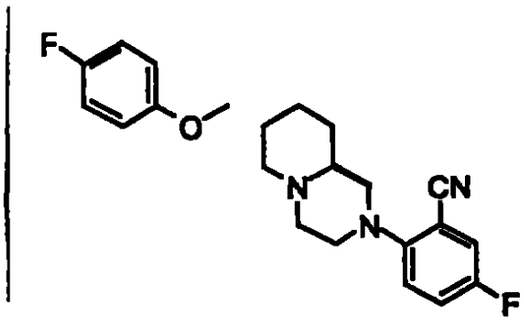


El compuesto fue preparado según la Preparación 3 con 2-cloro-5-fluoropirimidina y (7R 9R)-7-(4-fluorofenoxı)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2-a]pırazina (Preparación 10) pf (-HCl)232 5-324 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 24 8 25 1 33 8 44 3 49 7 54 8 56 6 61 0 69 5 115 48 115 53 115 59 145 0 145 3 149 9 153 1 155 4 155 5 156 09 158 74 HRMS calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O$ 360 1762 encontrado 360 1755

EJEMPLO 23

(7RS 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(2-ciano-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazına

310



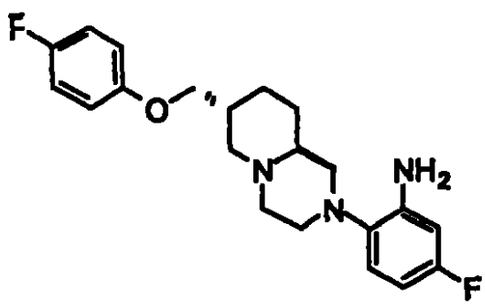
Una mezcla de 1 05 g (6 17 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hıdroxymetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazina (Patente U S 5 326 874) y 1 29 g (9 25 mmol) de 2 5-dıfluorobenzonıtrılo en 20 mL de DMSO fue calentada a 100 C durante 16 h La mezcla fue enfrıada a temperatura ambıente acıdıfıcada con 1M de HCl lavada con éter (3x) hecha básica con hıdróxıdo de amonıo concentrado y extraída con acetato de etılo (3x) Las capas orgánicas combınadas fueron lavadas con agua (3x) secadas (sulfato de magnesıo) fıltradas y evaporadas La purificación mediante PLC de gel de sílice con 90 10 cloroformo metanol rındió 0 51 g de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(2-ciano-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazına

Una solución de 0 51 g (1 8 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroxımetil-2-(2-cıano-4-fluorofenıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazına 0 555 g (2 12 mmol) de trifenilfosfina y 0 296 g (2 64 mmol) de 4-fluorofenol en 8

mL de THF seco fue tratada con 0 368 g (2 12 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 24 horas La mezcla fue diluida con éter y se agrego 1M de HCl hasta que se formo un residuo gomoso Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con éter (3x) La capa acuosa fue combinada con el residuo gomoso y disuelta en una mezcla de acetato de etilo e hidróxido de amonio al 10% las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con más acetato de etilo (2x) Las capas orgánicas fueron evaporadas el residuo disuelto en cloroformo lavado con 1M de NaOH (3x) secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado El producto fue disuelto en etanol absoluto filtrado y evaporado para rendir 0 21 g del compuesto pf (-HCl) 235-240 C HMRS calculado para $C_{22}H_{23}F_2N_3O$ 383 1609 encontrado 383 1796

EJEMPLO 24

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(2-amino-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro -1H-pirido[1 2-a]pirazina



312

Una solución de 4 38 g (25 8 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pirazina (preparación 1) 4 19 mL (38 7 mmol) de 2 5-difluoronitrobenzeno y 5 46 g (51 5 mmol) de carbonato de sodio en 25 mL de DMSO fue calentada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente acidificada con 1M de HCl y lavada con éter etílico (3x) La capa acuosa fue hecha básica con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3x) secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La purificación mediante cromatografía de gel de sílice con 90 10 cloroformo metanol rindió 6 10 g (78%) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(4-fluoro-2-nitrofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

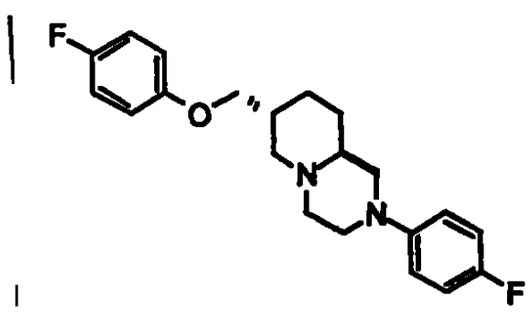
Una solución de 3 0 g (9 7 mmol)de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(4-fluoro-2-nitrofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 50 mL de metanol y 50 mL de THF fue

tratada con 0 30 g de 10% Pd/C y tratada con 30 psi de hidrogeno en un aparato Parr durante 1 5 horas El catalizador fue removido por filtración y la solución roja concentrada para rendir 2 65 g (98%) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(2-amino-4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 4 12 g (14 8 mmol)de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(2-amino-4-fluoro-fenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 2 48 g (22 2 mmol) de 4-fluorofenol y 4 65 g (17 7 mmol) de trifenilfosfina en 225 mL de THF fue tratada con 2 79 mL (17 7 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 4 días El solvente fue evaporado el residuo disuelto en 1 1 acetato de etilo éter etílico y la solución tratada con HCl(g) en éter hasta que la precipitación cesó La mezcla fue filtrada y el sólido lavado repetidamente con acetato de etilo El sólido fue disuelto en una mezcla de cloroformo y 1M de hidróxido de sodio las capas separadas y la fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 60 40 acetato de etilo hexano rindió 1 69 g (30%) del compuesto pf (-HCl) 144-149 C HRMS calculado para $C_{21}H_{25}F_2N_3O$ 373 1966 encontrado 373 1958

EJEMPLO 25

(7Rs 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxı)metıl-2-(4-fluorofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirıdo[1 2-a]pırazina

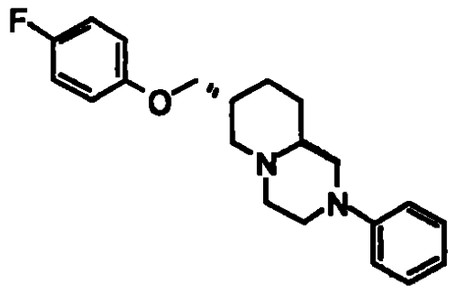


Una solución de 1 53 g 84 10 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2-(2-amino-4-fluoro-fenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]-pırazina (Ejemplo 24) en 160 mL de THF fue agregada a una solucıón de 1 21 mL (9 02 mmol) de nıtrito de isoamılo al 97% en 100 mL de THF sobre un perıodo de 2 horas Después de terminar la adición la solución fue calentada a reflujo durante 4 dias El solvente fue evaporado el resıduo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con 1M de hidróxido de sodio (3x) La fase orgánıca fue secada (sulfato de magnesıo) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografıa ınstantánea de gel de sılıce con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 0 75 g (52%) de un sólido amarillo pf (-HCl) 221-223 c HRMS calculado para $C_{21}H_{24}F_3N_2O$ 358 1657 encontrado 356 1675

315

EJEMPLO 26

(7R 9aS)-7-Fenoxımetil-2-fenil-2 3 4 5 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazina



Una mezcla de 0 500 g (1 89 mmol)de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına (Preparación 8) 0 400 g (2 84 mmol) de 4-fluoronirobenzeno y 0 401 g (3 78 mmol) de carbonato de sodio en 15 mL de DMSO fue calentada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambıente acıdıficada con 1M de HCl lavada con éter etílico (3x) basificada con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etılo (3x) Las capas orgánicas combınadas fueron lavadas con agua y salmuera secadas (sulfato de magnesıo) fıltradas y evaporadas para rendir 0 614 g de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxı)-metil-2-(4-nitrofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

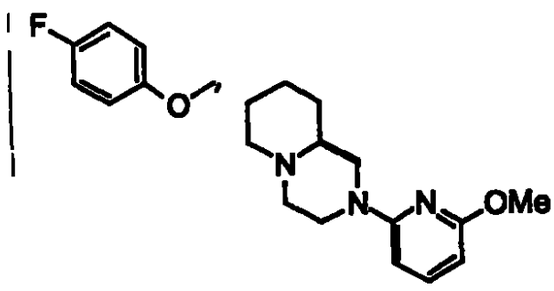
Una mezcla de 0 600 g (1 56 mmol) de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-(4-nitrofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-

octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina y 90 mg de pd/C al 10% en 25 mL de THF fue colocada en un hidrogenador a 30 psi durante 4 horas El catalizador fue removido mediante filtración a través de Celite y el filtrado fue evaporado para rendir 0 45 g (82%) de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-(4-aminofenil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 0 400 g (1 13 mmol) de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-84-aminofenil9-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 20 mL de THF fue agregada por goteo a una solución de 0 33 mL (2 48 mmol) de nitrito de isoamilo en 15 mL de THF Después de terminar la adición la solución fue sometida a reflujo durante 24 horas El solvente fue evaporado el residuo disuelto en acetato de etilo lavado con 1M de hidróxido de sodio (3x) lavado con salmuera (1x) secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con acetato de etilo rindió 0 060 g (16%) del compuesto pf (-HCl)247-252 c HMRS calculado para $C_{13}H_{25}FN_2O$ 340 1951 encontrado 340 1989

EJEMPLO 27

(7RS 9aSR)-7-Fluorofenoxi)metil-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a] pirazina

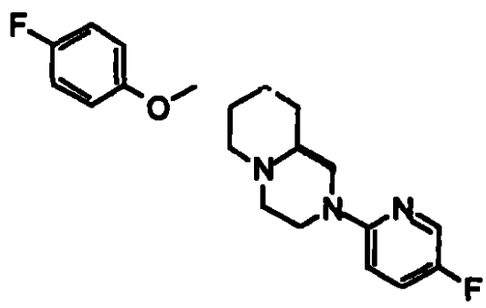


Según el procedimiento reportado por Wynberg (*J Ora Che* 1993 58 5101) una solución de 0 50 g (2 9 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina racémica en 10 mL de THF seco a 0 C fue tratada con 2 59 mL (6 5 mmol) de n-butil-litio (2 5 M en hexano) La mezcla fue mantenida a 0 C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora y 0 39 mL (2 94 mmol) de 2 6-dimetoxipiridina fue agregada y la solución fue sometida a reflujo durante 16 horas Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente la mezcla fue vertida en 1 M de CHl y lavada con tolueno (3x) La capa acuosa fue basificada con 1M de NaOH y extraída con tolueno (1x) y acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir un aceite amarillo La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con 9 1 cloroformo metanol rindió 0 304 g (37%) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 0 30 g (1 1 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(6-metoxipiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 0 182 g (1 62 mmol) de 4-fluorofenol y 0 340 g (1 30 mmol) de trifenilfosfina y 0 205 g (1 30 mmol) de dietilazodicarboxilato en 20 mL de THF fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas El solvente fue evaporado el residuo disuelto en éter y extraído con 1M de HCl (2x) Las capas acuosas combinadas fueron basificadas con hidróxido de amonio concentrado y extraídas con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 0 300 g (75%) de cristales amarillos pf (-HCl)228-230 C HRMS calculado para $C_{12}H_{25}FN_3O_2$ 371 2009 encontrado 371 2001

EJEMPLO 28

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirido[1 2-a]pirazina



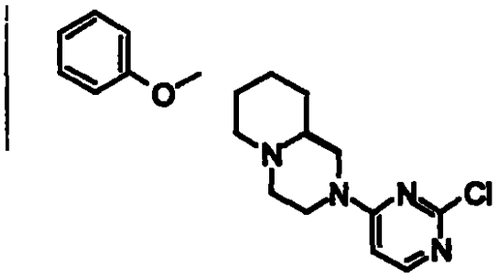
319

Según el procedimiento reportado por Schwartz (*J Soc* 1986 *108* 2445) una solución de 0 300 g (0 714 mmol) de (7RS 9aSR)-7-(4-fluorofenoxi)metil-(5-bromopiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo 18) en 6 5 mL de THF hexano éter etílico (4 1 1) bajo nitrógeno fue enfriada hasta -100 C Se agrego n-butil-litio (0 57 mL 2 5 M en hexano) por goteo y la mezcla fue agitada durante 15 minutos Se agrego N-Fluorodibenzenosulfonamida (0 34g 1 07 mmol) en éter etílico la solución se agito durante 20 minutos y luego se dejo calentar hasta temperatura ambiente durante 20 horas Se agregó agua y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3x) secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 0 038 g (15%) del compuesto pf (-HCl) 214-215 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_2N_3O$ 359 1809 encontrado 359 1795

320

EJEMPLO 29

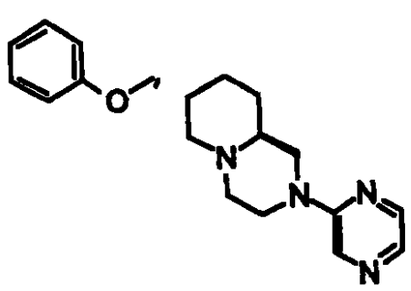
(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(2-cloropirimidin-4-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S) 5 326 874) y 2 4-dicloropirimidina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con fenol según el Ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-HCl) 227-233 C (dec) HRMS calculado para $C_{16}H_{23}ClN_4O$ 358 1560 encontrado 358 1560

EJEMPLO 30

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(pirazin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

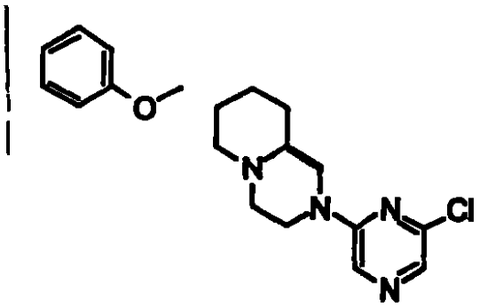


321

Una mezcla de(7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) y 2-cloropirazina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con fenol según el Ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-HCl)217-219 C HMRS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 1945 encontrado 324 1981

EJEMPLO 31

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(6-cloropirazin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirio[1 2-a]pirazina

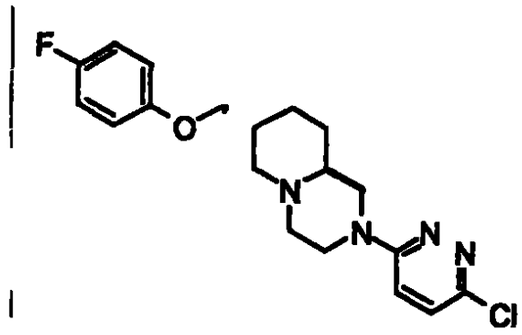


Una mezcla de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) y 2 6-dicloropirazina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con fenol según el

ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-HCl)247 C(dec) HRMS calculado para $C_{13}H_{23}ClN_4O$ 358 1560 encontrado 358 160

EJEMPLO 32

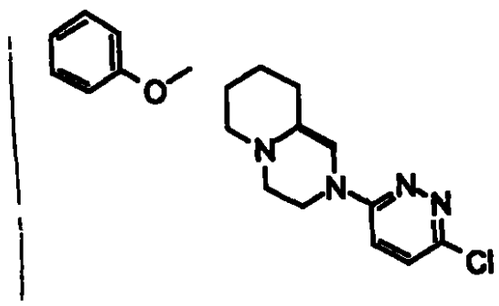
(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahiidro[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) y 3 6-dicloropiridazina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con 4-fluorofenol según el Ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-HCl)255 C(dec) HMRS calculado para $C_{19}H_{22}ClFN_4O$ 376 1461 encontrado 376 1458

EJEMPLO 33

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

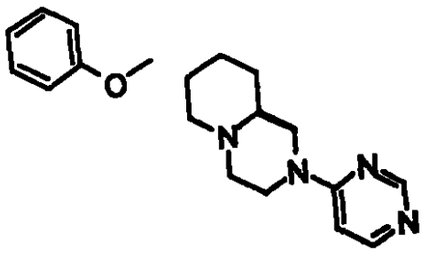


323

Una mezcla de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) y 3 6-dicloropiridazina fueron combinadas según la preparación 3 El producto de esta reacción fue acoplado con fenol según el Ejemplo 1 para rendir el compuesto pf (-CHl) >265 C (dec) HRMS calculado para $C_{19}H_{23}ClN_4O$ 358 1555 encontrado 358 1550

EJEMPLO 34

(7RS 9aSR)-7-Fenoximetil-2-(pirimidin-4-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2 -a]pirazina

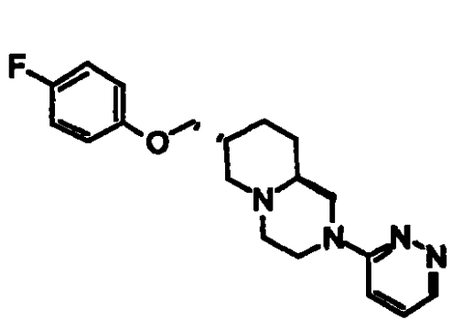


Una mezcla de 0 110 g (0 307 mmol) de(7RS 9aSR)-7-fenoximetil-2 (2-cloropirimidin-4-il)-2 3 4 6 7 8 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo 29) 20 mg de

pd/C al 10% y varias gotas de ácido hidroclórico concentrado en 30 mL de etanol fue agitada bajo 50 psi de gas de hidrogeno a temperatura ambiente durante 6 horas La mezcla fue filtrada a través de Celite y el filtrado fue evaporado El residuo fue basificado con hidróxido de amonio concentrado extraído con cloroformo secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con un gradiente de solvente desde cloroformo al 100% hasta 95 5 cloroformo metanol rindió 0 020 g (20%) del compuesto pf (-Hcl) >265 C (dec) HRMS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O$ 324 1945 encontrado 324 1970

EJEMPLO 35

(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(piridazin-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

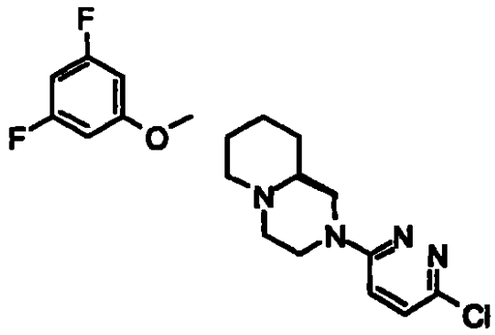


Una mezcla de 0 150 g (0 363 mmol) de (7RS 9aSR)-7-(4-fluorofenoxi)metil-2-(6-cloropiridazin-3-il)-

2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirıdo[1 2-a]pirazina (Ejemplo 32) 0 10 mL (0 72 mmol) de trietilamina y 20 mg de Pd/C al 10% de etanol fue agitada bajo 50 psı de hidrogeno durante 18 horas La mezcla fue fıltrada a través de Celıte y el fıltrado fue evaporado El residuo fue disuelto en cloroformo lavado con agua secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado pf (-HCl) 246-250 C HRMS calculado para $c_{19}H_{23}FN_4O$ 342 1851 encontrado 342 1826

EJEMPLO 36

(7R 9as)-7-(3 5-Difluorofenoxı)metıl-2-(6-cloropiridazın-3-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirıdo[1 2-a]pırazina

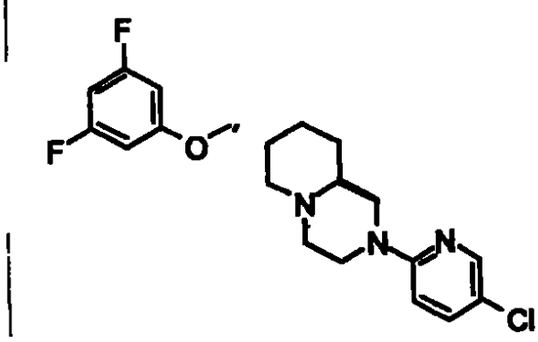


Una mezcla de (7RS 9AS)-N-BOC-7-hıdroxımetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 3 5-difluorofenol fue acoplada seguida por desproteccıón de N-BOC según la Preparación 9 El producto de esta reacción fue acoplado con 3 6-dicloropiridazina según la preparación 3 para rẹndir el compuesto pf (-HCl)254-259 C ^{13}C

NMR (base $CDCL_3$) δ 26 7 28 9 36 1 45 1 50 4 54 3 68 4 60 3 71 4 96 3 95 0 98 4 115 2 128 8 146 8 158 8

EJEMPLO 37

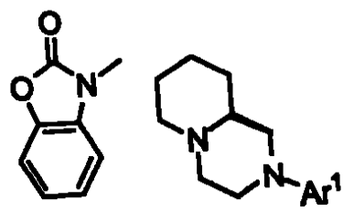
(7R 9aS)-7-Fenoximetil-2-(5-cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de (7R 9aS)-N-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 3 5-difluorofenol fue acoplada seguida por desprotección N-BOC según la preparación 9 El producto de esta reacción fue acoplado con 2 5-dicloropiridina según la preparación 11 para rendir el compuesto pf (-HCl) 260-261 C HRMS calculado para $C_{20}H_{22}ClF_2N_3O$ 393 1419 encontrado 393 1410

EJEMPLO 38

3-[(7R 9aS)-2-Heteroaril-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-olmetil]-3H-benzoxazol-2-onas



Los compuestos de la formula anterior fueron sintetizados de 3-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazin-7-ilmetil-3H-benzooxazol-2-ona (Preparación 12) y el cloruro de heteroarilo apropiado según la preparación 5 La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografia instantánea de gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano ó mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución El 2-substituyente punto de fusión del monohidrocloruro y los datos de espectroscopia de masa de alta resolución son mostrados

EJEMPLO 38a

2-(pirimidin-2-il) pf 165-167 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_5O_2$ 365 1852 encontrado 365 1850

EJEMPLO 38b

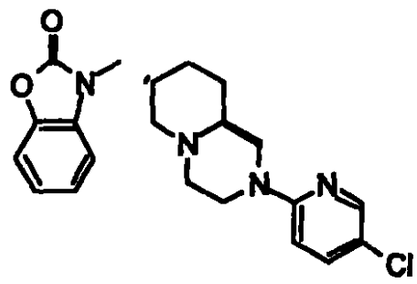
2-(6-Fluoropirimidin-2-il) pf 170-171 C HRMS calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O_2$ 383 1758 encontrado 383 1809

EJEMPLO 38c

2-(6-cloropiridazin-3-il) pf 178 C (dec) HRMS calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O_2$ 383 1758 encontrado 383 1809

EJEMPLO 39

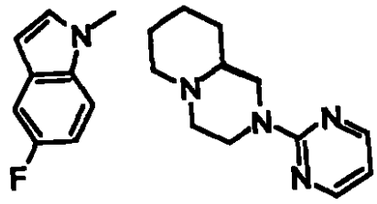
3-[(7R 9aS)-2-(5-Cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2 -a]-pirazin-7-ilmetil]-3H-benzoxazol-2-ona



El compuesto fue sintetizado según la Preparación 11 de 3-[(7r 9as)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazin-7-ilmetil]-3H-benzoxazol-2-ona (Preparación 12) y 2 6-dicloropiridina pf (-HCl) 247 248 C HRMS calculado para $C_{13}H_{23}ClN_4O_2$ 398 1510 encontrado 398 1484

EJEMPLO 40

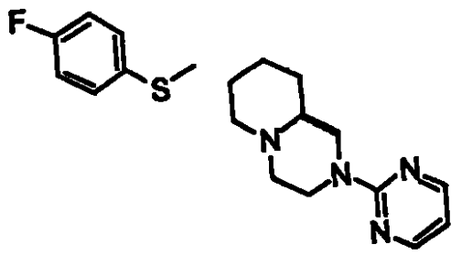
(7RS 9aSR)-7-(5-Fluoroindol-1-ilmetil)-2-(Pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue sintetizado según el Ejemplo 9 de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 3) y fluoroindol pf (-HCl)70-72 C HRMS calculado para $C_{21}H_{25}FN_5$(MH+) 366 20094 encontrado 366 2104

EJEMPLO 41

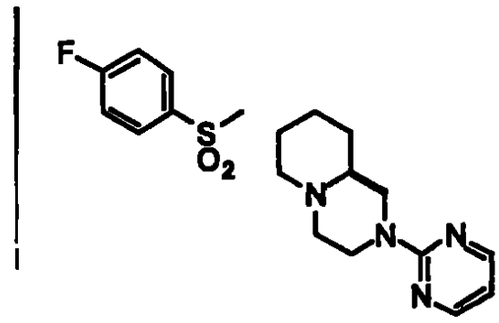
(7RS 9aSR)-7-(4-Fluorofenilsulfanil)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



El compuesto fue preparado según el Ejemplo 1 de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(2-pirimidin)-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 3) y 4-fluorotiofenol pf (-HCl) 99-101 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_4S$ 358 1627 encontrado 358 1683

EJEMPLO 42

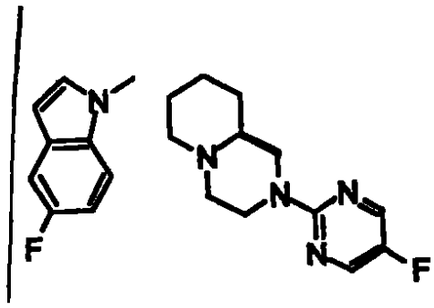
(7RS 9ASR)-7-(4-Fluorofenilsulfonil)metil-2-(pirimidın-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pirazına



Una solución de 0 50 g (1 40 mmol) de (7RS 9aSR)-7-fluorofenılsulfanıl)metıl-2-(pırımıdın-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pirazina (Ejemplo 41) y 1 13 g (5 59 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico en 30 mL de cloroformo fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas La solución fue particionada con 1M de hidróxıdo de sodio las capas fueron separadas la fase orgánica fue secada (sulfato de magnesıo) filtrada y evaporada La purıfıcacıón mediante cromatografia instantánea de gel de sılıce con 67 33 cloroformo metanol rındió 0 18 g (33%) del compuesto pf (-HCl) 155-157 C HRMS calculado para $c_{19}H_{23}FN_4O_2S$ 390 1526 encontrado 390 1483

EJEMPLO 43

(7RS 9aS)-7-(5-Fluoroindol-1-il)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 6 0 g (22 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-hidrometil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 3 41 mL (24 4 mmol) de trietilamina en 225 mL de cloruro de metileno fue enfriada hasta 0 C y tratada con 1 80 mL (23 3 mmol) de metanosulfonilo en 75 mL de cloruro de metileno Después de agitar durante 1 hora se agregó agua y el pH se ajustó a 12 con hidróxido de sodio al 15% Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 7 73 g (100%) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(metanosulfoniloxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 8 41 g (62 mmol) de 5-fluoroindol en 250 mL de DMF fue tratada con 2 46 g (mmol) de hidruro de sodio

(dispersión de aceite al 60%) y la mezcla agitada a 50 C durante 1 5 h El calentamiento fue detenido temporalmente se agregó 7 73 g (22 2 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(metanosulfoniloxi9metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 250 mL de DMF y la mezcla fue agitada a 100 C durante 2 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente diluida con agua acidificada hasta pH 2 con 6M de ácido hidroclórico y lavada con acetato de etilo La fase acuosa fue basificada a pH 12 con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etilo (3x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con acetato de etilo rindió 3 09 g (36%) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(5-fluoroindol-1-il)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 3 0 g (7 75 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(5-fluoroindol-1-il) metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 200 mL de 70 30 ácido trifluoroacético agua fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora La mezcla fue concentrada al vacio basificada con hidróxido de sodio al 15% y extraída con acetato de etilo (2x) Los orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio) filtrados y evaporados para

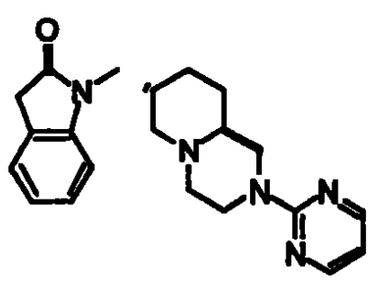
rendir 2 0 g (90%) de (7R 9aS)-7-(5-fluoroindol-1-il)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

355

Una mezcla de 2 20 g (7 67 mmol) de (7R 9aS)-7-(5-fluoroındol-1-il)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazına 1 02 g (7 67 mmol) de 2-cloro-5-fluoropırimidina y 1 95 g (18 4 mmol) de carbonato de sodio en 100 mL de agua fue agitada a 95 C durante 72 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambıente extraída con cloroformo (3x) la fase orgánica combinada fue lavada con salmuera secada (sulfato de magnesıo) fıltrada y evaporada La purıfıcación mediante cromatografıa ınstantánea de gel de sılıce con 50 50 acetato de etılo hexano rındió 1 17 g (40%) del compuesto pf (-HCl) 180-182 C HRMS calculado para $C_{21}H_{23}F_2N_5$ 383 1922 encontrado 383 1924

EJEMPLO 44

1-[(7R 9aS)-2-(pirımidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-1 3-dihidro-indol-2-ona



Una solución de 6 0 g (22 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 3 41 mL (24 mmol) de trietilamina en 225 mL de cloruro de metileno seco fue enfriada hasta 0 C y tratada con 1 80 mL (23 3 mmol) de cloruro de metansulfonilo en 75 mL de cloruro de metileno Después de agitar 1h se agregó agua y el pH se ajusto a 12 con hidróxido de sodio al 15% Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 7 73 g (100%) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(metanosulfoniloxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 2 75 g (10 7 mmol) de oxindol en 85 mL de DMF fue tratada con 0 82 g (21 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) y la mezcla agitada a 50 C durante 1 5 h El calentamiento fue detenido temporalmente 2 56 g (7 38 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-(metanosulfoniloxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 85 mL de DMF fue agregada y la mezcla fue agitada a 100 C durante 2 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente diluida con agua acidificada a pH 2 con 6M de ácido hidroclórico y lavada con

acetato de etilo La fase acuosa fue basificada a pH 12 con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etilo (3x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con acetato de etilo rindió 0 677 g (24%) de 1-[(7R 9aS)-2-BOC-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil)]-1 3-dihidro-indol-2-ona

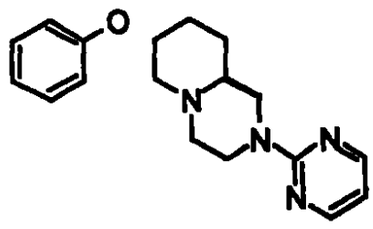
Una solución de 0 53 g (1 38 mmol) de 1-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-1 3-dihidro-indol-2-ona en 10 mL de cloroformo fue tratada con HCl(g) de exceso en éter etílico y agitada a temperatura ambiente durante 1 hora El solvente fue evaporado para rendir 0 49 g (100%) de dihidrocloruro de 1-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-1 3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla de 0 49 g (1 38 mmol)de hidrocloruro de 1-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-1 3-dihidro-indol-2-ona 0 157 g (1 37 mmol) de 2-cloropirimidina y 0 64 g (6 02 mmol) de carbonato de sodio en 20 mL de agua fue agitada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente extraída con cloroformo

(3x) la fase orgánica combinada fue lavada con salmuera secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con 95 5 acetato de etilo metanol rindió 0 181 g (30%) del compuesto pf (-HCl) 174-176 C HRMs calculado para $C_{21}H_{25}N_5O$ 369 2059 encontrado 363 20032

EJEMPLO 45

(7RS 9aSR)-7-Fenoxi-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 0 600 g (3 03 mmol9 de (9aSR)-7-(etilenodioxi9-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Compemolle F Slaeh M A Toppet S Hoomaert G *J Org Chem* 1991 56 5192) 0 35 g (3 0 mmol) de 2-cloropirimidina y 0 77 g (7 3 mmol) de carbonato de sodio en 6 mL de agua fue sometida a reflujo durante 21 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente extraída con cloruro de metileno (3x) la fase orgánica combinada fue

lavada con agua y salmuera secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación por filtración a través de un tapón de 30 g de gel de sílice instantáneo con 95 5 acetato de etilo etanol rindió 0 624 g (75%) de (9aSR)-7-(etilenodioxi-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pyrido[1 2-a]pirazina pf (base) 121-122 C Anal calculado para $C_{14}H_{20}N_4O_2$ C 60 85 H 7 29 N 20 27 encontrado C 60 84 H 7 26 N 20 42

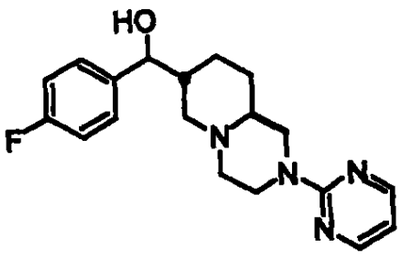
Una solución de 0 60 g (2 2 mmol) de (9aSR)-7-(etilenodioxi)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirimidina fue disuelta en 8 mL de 6M de HCl y sometida a reflujo durante 3 horas La solución fue enfriada a temperatura ambiente el solvente fue evaporado el residuo disuelto en cloruro de metileno mezclado con carbonato de potasio acuoso las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con cloruro de metileno (2x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La filtración a través de un tapón de gel de sílice instantáneo con 95 5 acetato de etilo etanol rindió 0 205 g (41%) de un derivado de 7-ceto El derivado 7-ceto fue disuelto en 10 mL de metanol y tratado con 0 33 g (0 88 mmol) de borohidruro de sodio al 10% sobre alúmina Después de agitar durante 1 hora la mezcla fue filtrada y evaporada

338

para rendir 0 156 g (75%) de derivado crudo 7-hidroxi El derivado crudo 7-hidroxi 0 094 g (1 0 mmol) de fenol y 0 209 g (0 799 mmol) de trifenilfosfina fueron disueltos en 1 4 mL de THF seco La mezcla fue tratada con 0 13 mL (0 80 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 24 horas La mezcla fue diluida con éter etílico extraída con 0 1M de HCl (3x) la fase acuosa combinada fue lavada con éter etílico (2x) basificada con hidróxido de amonio concentrado y extraída con acetato de etilo (3x) Las capas combinadas de acetato de etilo fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 50 50 acetato de etilo hexano rindió 0 036 g (17%) del compuesto pf (base) 147-148 C HRMS calculado para $C_{16}H_{22}N_4O$ 310 1794 encontrado 310 1819

EJEMPLO 46

(4-Fluoro)fenil-[(7RS 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]-metanol



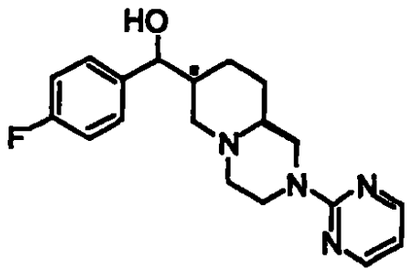
339

Un matraz de 3 cuellos secado por llama fue fijado a una trampa blanqueadora y cargado con 20 mL de cloruro de metileno y 0 77 mL (1 1 mmol) de cloruro de oxalilo La solución fue enfriada hasta -78 C y DMSO anhidroso (1 38 mL 1 93 mmol) fue agregado por goteo a una tasa que mantuviera la temperatura interna en o por debajo de -50 C Una solución de cloruro de metileno de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (2 5 g 9 1 mmol) fue agregada seguida por la adición lenta de 5 2 mL (37 mmol) de trietilamina Después de calentar hasta temperatura ambiente se agrego 40 mL de agua las capas fueron separadas y la fase acuosa extraída con cloruro de metileno (4x) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada para rendir 2 24 g (90%) de aldehido ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24 0 28 5 43 5 48 8 49 0 66 4 54 7 60 3 109 9 167 7 161 3 202 3 HRMS calculado para $C_{13}H_{16}N_4O$ 246 14481 encontrado 246 1484

Una solución de aldehido crudo (0 44 g 1 6 mmol) en 45 mL de THF seco fue enfriada hasta -10 C y tratada con 8 8 mL (18 mmol 2M en THF) de bromuro de 4-fluorofenil-magnesio La solucion fue dejada calentar hasta temperatura ambiente y se agregaron cuidadosamente 10 mL de agua helada seguido por 100 mL de cloruro de amonio saturado La fase acuosa fue extraída con eter etílico (1x) secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con cloruro de metileno metanol hidróxido de amonio concentrado 12 1 0 04 rindió 0 037 g (6 7%) del compuesto ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 26 1 28 8 43 2 43 3 46 1 48 8 54 8 57 8 58 0 60 9 76 4 109 9 115 09 115 38 127 96 126 09 138 7 157 7 160 6 161 4 163 4 HRMS calculado para $C_{19}H_{24}FN_4O$ (MH+) 343 1934 encontrado 343 1938

EJEMPLO 47

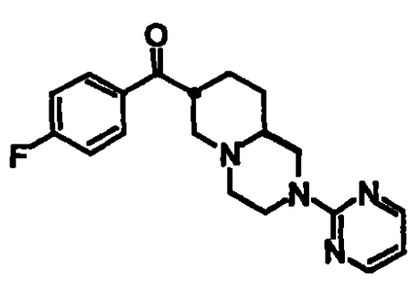
(4-Fluoro)fenil-[(7SR 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]metanol



El compuesto fue preparado según el Ejemplo 46 iniciando con (7SR 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina HRMS calculado para $C_{19}H_{24}FN_4O$ (MH+) 343 193 encontrado 343 1934

EJEMPLO 48

(4-Fluoro)fenil-[(7RS 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]-metanona



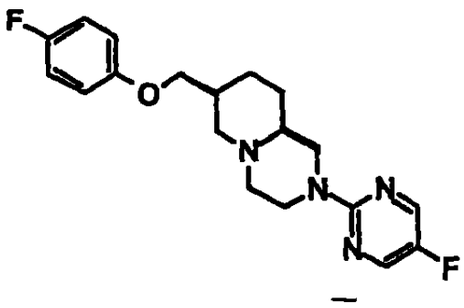
El compuesto fue preparado según el paso de oxidación de cloruro de oxalilo/DMSO de Ejemplo 46 iniciando con (4-fluoro)fenil-[(7RS 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-]-metanol (Ejemplo 46)

342

^{13}C NMR ($CDCL_3$) δ 27 3 28 3 48 6 54 1 56 7 599 9 110 1 115 77 116 05 131 20 131 32 132 4 158 0 161 1 163 4 166 7 HRMS calculado para $C_{19}H_{21}FN_4O$ 340 16699 encontrado 340 1539

EJEMPLO 49

(7S 9aS)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

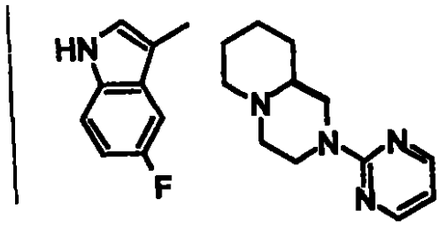


Una solución de 0 82 g (3 08 mmol) de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 13) 0 52 g (4 62 mmol) de 4-fluorofenol 0 97 g (3 70 mmol) de trifenilfosfina en THF seco fue tratada con 0 64 g (3 70 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 72 horas El solvente fue evaporado el residuo disuelto en 50 50 acetato de etilo éter etílico y tratado con HCl(g) en éter etílico hasta que la precipitación

terminó El sólido fue recolectado por filtración disuelto en cloroformo se agrego 1 M de hidróxido de sodio y las capas fueron separadas La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 90 10 hexano acetato de etilo rindió 0 49 g (44%) del compuesto pf (-HCl)225-228 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 24 8 25 2 33 8 44 3 49 7 54 8 56 6 61 0 69 5 115 48 115 53 115 59 115 83 144 97 145 26 149 85 153 15 155 42 155 54 158 69 158 74 HRMS calculado para $C_{19}H_{23}F_2N_4O$ 360 117777762 encontrado 360 1752

EJEMPLO 50

(7RS 9aSR)-7-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una Solución de 2 22 g (8 1 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(2-pirimidinil)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 3) y trietilamina (1 34

mL 9 7 mmol) en 15 mL de cloruro de metıleno fue enfriada hasta 0 C y tratada con una solucıón de 0 64 mL (8 3 mmol)de cloruro de metanosulfonilo en 7 mL de cloruro de metıleno La solucıón fue agıtada a 0 C durante 1 hora y dejada calentar a temperatura ambıente Se agregó agua (30 mL) y se ajustó el PH a 9 5 con 2M de hıdróxıdo de sodıo Las capas fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metıleno (30 mL) La fase orgánica combınada fue secada (sulfato de sodıo) fıltrada y evaporada para rendır 2 05 g (78%) de mesılato

Un matraz secado por llama se cargó con 0 2 g (1 5 mmol) de 5-fluoroındol 8 mL de benzeno y 0 49 mL (1 5 mmol) de bromuro de etil-magnesio (3M en THG)g Bajo agitacıón vıgorosa se agregó el anterıor mesılato (0 53 g 1 6 mmol) y la mezcla se agıtó a temperatura ambiente durante 18 horas Se agregó agua (15 mL) acetato de etılo (10 mL) y bıcarbonato de sodıo saturado y las capas fueron separadas La fase orgánica se seco (sulfato de sodıo) fıltró y evaporó La purıfıcacıón ınicial mediante cromatografıa ınstantánea de gel de sılice con acetato de etilo metanol 95 5 seguida de una segunda purıfıcacıón por cromatografıa de gel de sılıce con 30 70 2 acetato de etilo hexano metanol produjeron 80 mg de compuesto ^{13}c NMR ($CDCl_3$) δ 29 5 30 2

30 8 37 1 43 6 49 1 54 8 60 9 103 8 104 1 109 0

109 4 109 8 110 7 110 9 114 4 114 5 123 7 132 6

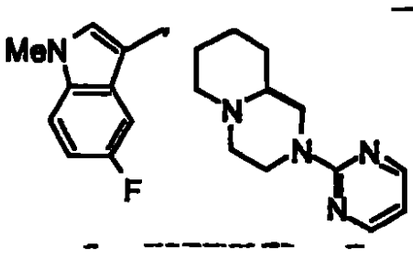
156 1 157 7 159 2 161 5 HRMS calculado para $C_{12}H_{24}FN_5$

365 2011 encontrado 365 1985

EJEMPLO 51

(7RS 9ASR)-7-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-

2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

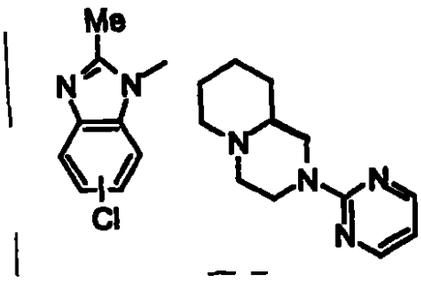


Un matraz secado por llama fue cargado con 1 103 g (0 28 mmol) de (7RS 9aSR)-7-(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Ejemplo 50) DMF anhidroso (1 mL) y 12 mg (0 30 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) La suspensión fue tratada con 0 019 mL (0 31 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla fue calentada a 50 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente concentrada al vacío y diluida con cloruro de metileno (25 mL) y agua (25 mL) y las capas fueron separadas La fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada hasta un

residuo sólido El sólido fue lavado con acetato de etilo (2x) el acetato de etilo fue evaporado para rendir 50 mg del compuesto ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1 00-1 31 (m 3H) 1 64-2 23 (m 6H) 2 54-3 1 (m 5H) 3 69 (s 3H) 4 51-4 56 (m 2H) 6 43 (d J = 1 Hz 2H) TLC Rf 0 81 (90 10 1 cloruro de metileno metanol hidróxido de amonio)

EJEMPLO 52

(7RS 9aSR)-7-(5-Cloro-2-metil-benzoimidazol-1-il)metil-2(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 2 22 g (8 1 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 3) y trietilamina (1 34 mL 9 7 mmol) en 15 mL de cloruro de metileno fue enfriada hasta 0 C y tratada con una solución de 0 64 mL (8 3 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 7 mL de cloruro de metileno La solución fue agitada a 0 C durante 1 hora y luego dejada calentar hasta temperatura ambiente Se agregó agua y el pH

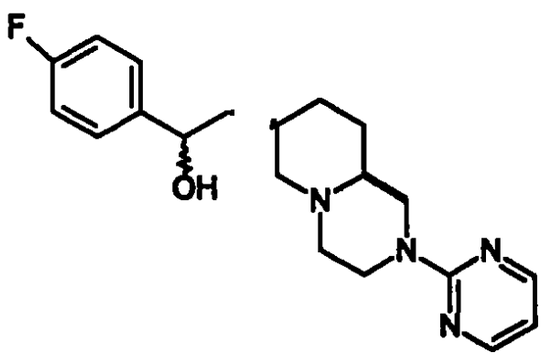
se ajustó a 9 5 con 2M de hidróxido de sodio Las capas fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (30 mL) La fase orgánica combinada fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada para rendir 2 05 g (78%) de mesilato

Un matraz secado por llama fue cargado con 0 11 g (0 67 mmol) de 5-cloro-2-metilbenzimidazol 3 mL de DMF seco y 29 mg (0 74 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) La solución se calentó a 50 C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente Se agrego el mesilato anterior (0 20 g 0 61 mmol) y la mezcla fue calentada a 100 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada al vacío Se agregaron acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL) las capas fueron separadas y la fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con acetato de etilo rindió 130 mg de una mezcla de los compuestos ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1 2(m 2H) 1 9(m 5H) 2 2(m 2H) 2 5(s 3H) 2 75(m 2H) 2 95(m 1H) 3 85(m 2H) 4 55(m 2H) 6 45 (dd J = 1 Hz 1H) 7 1 (s 1H) 7 2(m 1H) 7 4(m 1H) 8 25 (d J = 1 Hz 2H) TLC Rf 0 32 (90 10 cloruro de metileno metanol) HRMS calculado para $C_{21}H_{25}ClN_5$ 396 1829 encontrado 396 1809

348 250

EJEMPLO 53

1-(4-Fluorofenil)-2-[(7RS 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]-etanol



Una solución de 2 2 g (8 1 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroxiimetil-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro[1 2-a]pirazina y 1 3 mL (9 7 mmol) de trietilamina en 15 mL de cloruro de metileno a 0 C fue tratada con una solución de 0 64 mL (8 3 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 7 mL de cloruro de metileno y la solución fue agitada durante 1 hora Se agrego agua (30 mL) y el pH se ajustó a 9 5 con 2M de hidróxido de sodio Las capas fueron separadas la fase acuosa fue extraida con cloruro de metileno (30 mL) la fase orgánica combinada fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada para rendir 2 05 g (78%) de mesilato

El anterior mesilato (2 05 g 6 mmol) fue disuelto en 50 mL de DMF seco se agrego 0 31 g (6 mmol) de cianuro de sodio y la mezcla se calentó a 110 C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas La reacción fue enfriada a temperatura ambiente se agregó 1 mL de solución de carbonato de sodio saturado El solvente fue removido al vacio el residuo fue recolectado en acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL) y las capas fueron separadas La capa orgánica fue lavada con carbonato de sodio saturado (2x) secada (sulfato de sodio) y evaporada para rendir 1 4 g (91%) de nitrilo HRMS calculado para $C_{14}H_{19}N_5$ 257 1640 encontrado 257 1630

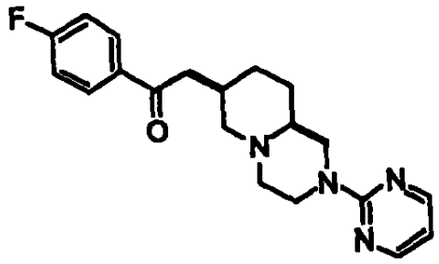
Un matraz secado por llama conteniendo 0 350 g (1 36 mmol) del anterior nitrilo fue cargado con 1 8 mL (1 8 mmol) de 1M hidruro de diisobutilaluminio La solución fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente luego agitada a 50 C durante 1 hora La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se agrego 2M de ácido hidroclórico lentamente hasta que la evolución del gas cesó El pH se ajustó a 8 con 2M de hidróxido de sodio y la mezcla fue diluida con 50 mL de éter etílico y 50 mL de agua Las capas fueron separadas la fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 18 1 0 04 cloruro de

metileno metanol hidróxido de amonio concentrado rindió 31 mg (9%) de aldehido

Un matraz secado por llama conteniendo 30 mg (9 10 mmol) del anterior aldehido en 1 mL de THF seco fue enfriado hasta -10 C y se agregó 0 075 mL (0 15 mmol) de bromuro de 4-fluorofenil-magnesio (2M en THF) La reacción fue dejada calentar hasta temperatura ambiente y agitada durante 1 hora Se agregaron agua (1 mL) cloruro de amonio saturado (1mL) y éter etílico (5 mL) y las capas fueron separadas La fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La purificación por cromatografia instantánea de gel de sílice con 24 1 0 04 cloruro de metileno metanol hidróxido de amonio concentrado rindió 11 mg (39%) del compuesto ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δδ 0 97-1 05 (m 1H) 1 23-1-61 (m 2H) 1 64-1 86 (m 6H) 2 14-2 23 (m 1H) 2 54-2 78 (m 1H) 2 81-3 02 (m 3H) 4 49-4 61 (m 2H) 4 77-4 71 (m 1H) 6 45 (t J=1 Hz 1H) 6 97-7 03 (m 2H) 7 25-7 32 (m 2H) 8 27 (d J=1 2H) HRMS calculado para $C_{20}H_{25}FN_4O$ 356 2012 encontrado 356 2009

EJEMPLO 54

1-(4-Fluorofenil)-2-[(7SR 9aSR)-2-(pirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-il]etanona



Una solución de 36 1 g (117 mmol) de (7SR 9aSR)-7-(metanesulfoniloxi)metil-2-(pirıdım-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırido[1 2 -a]pirazina (preparada según la Patente U S 5 122 525) y 6 01 g (122 mmol) de cıanuro de sodıo en 500 mL de DMF seco fue calentada a 110 C durante 16 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambıente se agrego 10 mL de bicarbonato de sodio saturátıco y la mezcla se concentró al vacıo Se agregaron agua (1000 mL) y acetato de etilo (1000 mL) al residuo sólıdo el pH fue ajustado a 11 y las capas fueron separadas La fase orgánica fue lavada con agua (2x) secada (sulfato de sodio) filtrada y evaporada La recristalización a partir de acetato de etılo - hexano rındıó 14 5 g de [(7Sr 9aSR)-2-(pırimidın-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-[1 2-a]pirazin-7-ıl]acetonitrilo ^{13}C NMR ($CDCl_3$) d 19 5 24 1 26 9 31 3 33 1 43 6 48 9 54 5 109 8 119 8 157 7 161 4

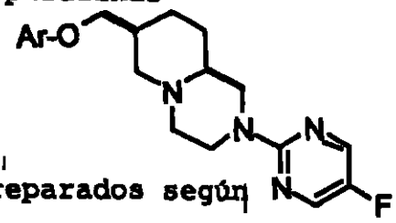
352

Una solución de 0 200 g (0 78 mmol) de [(7SR 9aDR)-2-8pırımidin-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirıdo[1 2-a]pirazın-7-ıl]acetonıtrılo en 4mL de THF seco fue tratada con 4 3 mg (0 03 mmol) de bromuro cuproso y 0 85 mL (0 85 mmol) de bromuro de 4-fluorofenil-magnesıo (1M en THF) y la mezcla fue sometida a reflujo durante 48 horas La mezcla fue enfrıada a temperatura ambıente se agrego cuidadosamente 0 75 mL de agua seguido por 3 5 mL de ácido sulfúrico al 15%

La mezcla fue sometida a reflujo durante 24 h La reacción fue enfrıada a temperatura ambıente y s agregó carbonato de sodıo al 10% hasta que la evolución del gas terminó Se agregó éter etílico (10 mL) las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con éter etílico (2x 10 mL) Los orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodıo) filtrados y evaporados La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice con acetato de etilo hexano metanol hidróxido de amonio (1 1 0 01 0 01) rındió 30 mg del compuesto ^{13}C NMR ($CDL1_3$) d25 1 28 3 29 9 40 2 43 7 49 1 54 8 59 1 61 1 109 7 115 4 115 7 130 8 130 9 134 0 157 7 161 5 164 0 167 4 HRMS calculado para $C_{20}H_{23}FN_4O$ 354 1856 encontrado 354 1847

EJEMPLO 55

(7s 0As)-7-(fenoxi substituido)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazinas



Los compuestos de la formula anterior fueron preparados según el Ejemplo 49 utilizando (7S 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 13) y el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada con cromatografia instantánea de gel de silice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano como el solvente de elución La configuración estereoquímica el substituyente 7-(fenoxi substituido)metilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS son mostrados

Ejemplo 55a

(7S 9aS)-7-(4-Fluoro-2-metil-fenoxi)metilo pf 237-243 C HRMS calculado para $C_{20}H_{24}F_2N_4O$ 374 1913 Encontrado para 374 1874

Ejemplo 55b

(7S 9aS)-7-(3-Ciano-fenoxi)metilo pf 209-211 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}FN_5O$ (MH+) 368 1887 encontrado 368 1884

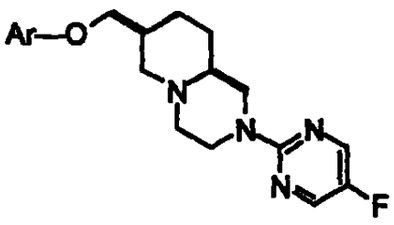
354

Ejemplo 55c

(7S 9aS)-7-(3-(Carbometoxi)metil-fenoxi)metilo-; pf 158-161 C calculado para $C_{22}H_{28}FN_4O_3$ (MH+) 415 2139 encontrado 415 2123

EJEMPLO 56

(7S 9aS)-7-(fenoxi-substituido)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazinas



Los siguientes compuestos fueron preparados según el Ejemplo 8 a partir de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-[1 2-a]pirazina (Preparación 13) y el fenol apropiado La purificación fue generalmente realizada mediante cromatografia instantánea de gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano ó mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración estereoquímica el substituyente 7-(fenoxi substituido)metilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS son mostrados

355 357

EJEMPLO 56a

(7s 9As)-7-(4-Fluoro-2-trifluorometilfenoxi)metilo pf 205-206 C HRMS calculado para $C_{20}H_{21}F_5N_4O$ 428 1636 encontrado 428 1633

EJEMPLO 56b

(7s 9As)-7-(2-Bromo-4-fluorofenoxi)metilo pf 228-230 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}Br_2N_4O$ 438 0867 encontrado 438 0862

EJEMPLO56c

(7s 9aS)-7-(2-Carbometoxi-4-fluorofenoxi)metilo pf 204-205 C HRMS calculado para $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$ 418 18836

EJEMPLO 56d

(7S 9aS)-7-(3 4-Difluorofenoxi)metilo- pf 226-227 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_4O$ 378 1667 encontrado 378 1640

EJEMPLO 56e

(7S 9aS)-7-(3 5-Diflorofenoxi)metilo- pf 208-211 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_4O$ 378 1667 encontrado 378 1703

EJEMPLO 56f

356

(7S 9aS)-7-(3-Trifluorometoxifenoxı)metilo- pf 180-184 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_4N_4O_2$ (MH+) 427 1757 encontrado 427 1776

EJEMPLO 56g

(7S 9aSR)-7-(4-Trıfluorometılfenoxi)metilo- pf 188-193 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_4N_4O$ (MH+) 411 1803 encontrado 411 1803

EJEMPLO 56h

(7S 9aS)-7-(3-Metoxıfenoxi)metılo pf 229-103 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}FN_4O_2$ (MH+) 373 2040 encontrado 373 2051

EJEMPLO 56i

(7S 9aS)-7-(4-metoxifenoxi)metilo- pf 220-224 C HRMs calculado para $C_{20}H_{23}FN_4O_2$ (MH+) 373 2040 encontrado 373 2055

EJEMPLO 56j

(7S 9aS)-7-(4-Etilfenoxi)metilo pf 227-229 C HRMS calculado para c $C_{21}H_{23}FN_4O$ (MH+) 371 2247 encontrado 371 2228

357

EJEMPLO 56k

(7S 9aS)-7-(2 4-difluorofenoxi)metilo- pf 222-224 C HRMs calculado para $C_{19}H_{23}F_3N_4O$ (MH+) 379 1746 encontrado 379 1759

EJEMPLO 56l

(7S 9aS)-7-(4-Carboextoxi-fenoxi)metilo- pf 230-232 C HRMS calculado para $C_{22}H_{28}FN_4O_3$ (MH+) 415 2145 encontrado 415 2130

EJEMPLO 56m

(7S 9aS)-7-(4-Bromo-2-metoxi-fenoxi)metilo- pf 214-216 C HRMS calculado para $C_{20}H_{25}BrFN_4O_2$ (MH+) 451 1145 encontrado 451 1108

EJEMPLO 56n

(7S 9aS)-7-(3 4 5-Trifluoro-fenoxi)metilo- pf 188-191 C HRMS calculado para $C_{19}H_{21}F_4N_4O$ (MH+) 397 1651 encontrado 397 1667

EJEMPLO 56o

(7S 9aS)-7-(3-Nitro-fenoxi)metilo- pf 114-119 C HRMS calculado para $C_{19}H_{23}FN_5O_3$ (MH+) 388 1785 encontrado 388 1799

358

EJEMPLO 56p

(7S 9aS)-7-(3-Acetamido-fenoxi)metilo- pf 162-165 C HRMS calculado para $C_{21}H_{27}FN_5O_2$ (MH+) 400 2149 encontrado 400 2131

EJEMPLO 56q

(7S 9aS)-7-(3-Trifluorometil-fenoxi)metilo- pf 200-202 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}F_4N_4O$ (MH+) 411 1806 encontrado 411 1781

EJEMPLO 56r

(7S 9aS)-7-(3-carboximetoxi)metilo- pf 25-226 C HRMS calculado para $C_{10}H_{25}FN_4O_3$ (MH+) 1989 encontrado 401 1989

EJEMPLO 56s

(7s 9aS)-7-(3-Morfolino)-fenoxi)metilo- pf 233-236 C HRMS calculado para $C_{23}H_{31}FN_5O_2$ (MH+) 428 2462 encontrado 428 2477

EJEMPLO 56t

(7S 9aS)-7-(3-(1 1-Dimetil)etl-fenoxi)metil- pf 252-254 C HRMS calculado para $C_{23}H_{32}FN_4O$ (MH+) 399 2560 encontrado 399 2528

359

EJEMPLO 56u

(7S 9aS)-7-(4-Fluoro-2-propil-fenoxi)metilo- pf 165-170 C HRMS calculado para $C_{22}H_{29}F_2N_4O$ 402 2225 encontrado 402 2183

EJEMPLO 56v

(7S 9aS)-7-(3-Metil-fenoxi)metilo- pf 90-92 C HRMS calculado para $C_{20}H_{26}FN_4O$ (MH+) 357 2092 encontrado 357 2088

EJEMPLO 56w

(7S 9aS)-7-(3-Dimetilamino-fenoxi)metilo- pf 216-220 C (dec) HRMS calculado para $C_{21}H_{29}FN_5O$ (MH+) 386 2356 encontrado 386 2368

EJEMPLO 56x

(7S 9aS)-7-(2-Metoxi-3-(1-metil)etil-fenoxi)metilo- pf 221-223 C (dec) HRMS calculado para $C_{23}H_{32}FN_4O_2$ (MH+) 415 2505 encontrado 415-2467

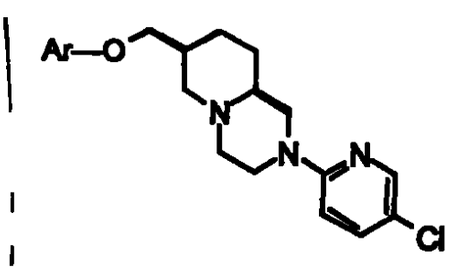
EJEMPLO 56y

(7S 9aS)-7-(4-Acetamido-fenoxi)metilo- pf 220-223 C HRMs calculado para $C_{21}H_{27}FN_5O_2$ (MH+) 400 2143 encontrado 400 2136

350.-

EJEMPLO 57

(7S 9aS)-7-(fenoxı substituido)metıl-2-(5-cloropirıdın-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazinas



Los compuestos de la formula anterior fueron preparados según el Ejemplo 8 a partir de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2-(5-cloropirıdın-2-ıl)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pırazina (Preparación 14) y el fenol apropıado La purıficación fue generalmente realizada mediante cromatografia de gel de sılıce utilizando mezclas de acetato de etılo y hexano ó mezclas de cloroformo y metanol como el solvente de elución La configuración estereoquımica el substituyente 7-(fenoxi substituido)metilo el punto de fusión de la sal de monohidrocloruro y los datos de HRMS son mostrados

EJEMPLO 57a

(7S 9aS)-7-(4-Fluorofenoxı)metilo- pf 244-249 C HRMS calculado para $C_{20}H_{23}ClFN_3O$ 375 1508 encontrado 375 1490

EJEMPLO 57 b

(7S 9aS)-7-(3 5-Difluorofenoxi)metılo- pf 230-233 C

HRMS calculado para $C_{20}H_{22}ClFN_3O$ 375 1508 encontrado

375 1490

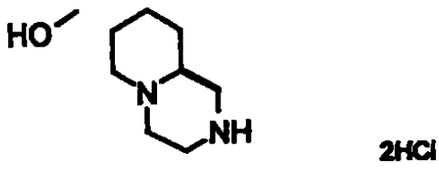
EJEMPLO 57b

(7S 9aS)-7-(3 5-Difluorofenoxi)metılo pf 230-233 C

HRMS calculado para $C_{20}H_{22}ClF_2N_3O$ 393 1389

PREPARACION 1

(7R 9aS)-7-Hidroxımetıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro[1 2 a]pirazina -2HCl



2HCl

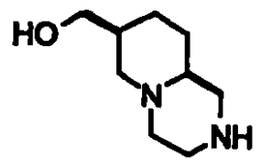
Una solución de 4 0 g (15 mmol) (7R 9aS)-2-BOC-Hidroxımetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazina (WO 93/25552) en 40 mL de cloroformo fue tratada con HCl de exceso en éter Después de agitar durante 1 hora el solvente fue evaporada para rendir 3 1 g (86%) de la sal de dihidrocloruro hıgroscópıco la cual fue utilizada sın purıficación adıcional en reacciones subsecuentes ^{13}C NMR (-2HCl d-6 DMSO) δ 26 9 28 8 30 5 44 9 50 6 54 7 59 0

61 1 64 5-HRMS calculado para $C_9H_{19}N_2O$ 170 1419 encontrado 170 1414

362

PREPARACION 2

(7S 9AS)-7-Hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



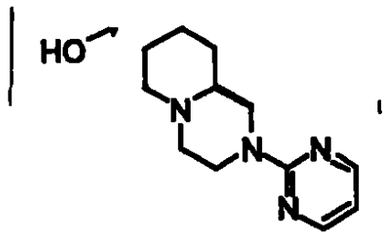
Una solución de 5 84 g (21 6 mmol9 de (7S 9aS)-N-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) en 140 mL de ácido trifluoroacetico y 60 mL de agua fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas La mezcla fue concentrada y el residuo disuelto en agua La fase acuosa fue saturada con carbonato de sodio sólido y extraída con cloroformo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir 3 39 g (92%) del compuesto Este material fue utilizado sin purificación adicional para reacciones subsecuentes ^{13}C NMR (base d-6 DMSO) δ 24 8 25 1 36 0 45 7 51 9 56 1 56 7 62 0 62 7

363

PREPARACION 3

(7RS 9aSR)-7-Hidroximetil-2-(pirimidin-2-il)-

2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

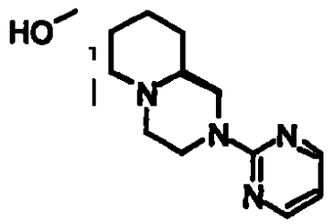


Una mezcla de 4 5 g (26 mmol)de (7SR 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 326 874) 3 0 g (26 mmol) de 2-cloropirimidina y 6 7 g (63 mmol) de carbonato de sodio en 100 mL de agua es calentada a 95 C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente extraida con cloruro de metileno (3x) las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera secadas filtradas y evaporadas para rendir 4 68 g (72%) del compuesto el cual fue utilizado sin purificación en reacciones subsecuentes

PREPARACION 4

(7R 9aS)-7-Hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-(pirimidin-2-il)-1H-pirido[1 2-a]pirazina

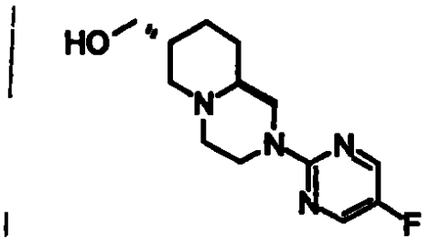
364 2N6



Una mezcla de 2 52 g (14 8 mmol) de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 1) 1 70 g (14 8 mmol) de 2-cloropirimidina y 0 91 g (65 2 mmol) de carbonato de sodio en 150 mL de agua fue calentada a 90 C durante 16 horas luego enfriada y extraida con cloroformo (3x) La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada par rendir 3 25 g (89%) del compuesto el cual fue utilizado sin purificación en reacciones subsecuentes

PREPARACION 5

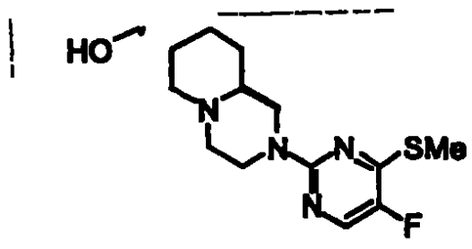
(7R 9aS)-7-Hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2 -a]pirazina



Una solución de 4 41 g (18 2 mmol)dihidrocloruro de (7R 9aS)-7-hıdroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pırazina (Preparación 1) 3 78 g (28 5 mmol) de 2-cloro-5-fluoropırimidına (B Baasner E Klauke *J Fluroıne Chem* 1989 *45* 417-430) y 9 07 g (85 6 mmol) de carbonato de sodio en 180 mL de agua fue calentada a 95°C durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambıente extraída con cloroformo (2x) secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia ınstantánea de gel de sílice utilızando 95 5 cloroformo metanol rındió 5 56 g (81%) del compuesto pf 148-149 5 C ^{13}C NMR ($CDCL_3$) δ 26 8 29 0 39 1 44 2 49 7 54 8 58 7 60 8 66 2 145 0 145 3 149 9 153 2 158 7 Anal calculado para $C_{13}H_{19}FN_4O$ C 58 63 H 7 19 N 21 04 encontrado C 58 36 H 7 18 N 20 87

PREPARACION 6

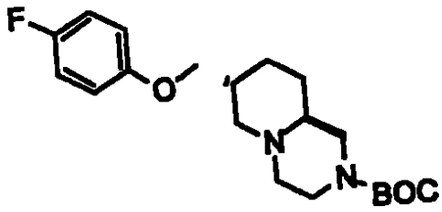
(7RS 9aSR)-7-Hidroxımetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-(5-fluoro-4-tiometilpirımidin-2-ıl)-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına



El compuesto fue sintetizado según la preparación 5 a partir de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente U S 5 326 874) y 2-cloro-5-fluoro-4-tiometilpirimidina (Uchytilova V Holy A Cech D Gut J *Coll Czech Chem Commun* 1975 40 2347 Ueda T Fox J J *J Med Chem* 1963 *6* 697) y fue utilizado para subsecuentes reacciones sin purificación

PREPARACION 7

(7S 9aS)-2-BOC-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro[1 2-a]pirazina

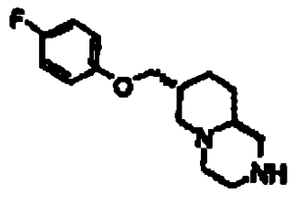


Una solución de 12 0 g (44 4 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) 7 47 g (66 7 mmol) de 4-fluorofenol 14 0 g 853 3 mmol) de trifenilfosfina en 450 mL de THF fue tratada con 8 40 mL (53 3 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 16 horas La mezcla fue diluida con acetato de etilo y tratada con HCl(g) en éter etílico hasta que la

precipitación cesó El solvente fue evaporado y el resıduo sólıdo fue repetidamente lavado con 1 1 acetato de etılo éter etílico El resıduo fue disuelto en cloroformo y lavado con NaOH al 15% La fase orgánıca fue secada (sulfato de magnesıo) filtrada y evaporada para rendır 15 9 de crıstales amarıllos-blancos El producto crudo fue disuelto en 1 1 hexano acetato de etilo y filtrado a través de un tapón de gel de sılıce para rendır 13 3 g (82%) del compuesto pf 90-92 C ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 26 9 28 4 28 8 54 8 58 7 60 8 71 6 79 7 115 33 115 44 115 58 115 89 154 6 155 1 155 6 158 8 Anal calculado para $C_{20}H_{29}FN_2O_3$ C 65 91 H 8 02 N 7 69 encontrado C 65 90 H 8 06 N 7 77

PREPARACION 8

(7R 9aS)-7-(4-Fluorofenoxı)metıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazına

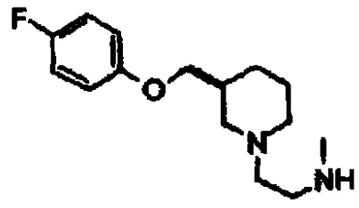


Una solución de 44 4 g (122 mmol) de (7R 9aS)-2-boc-7-(4-fluorofenoxı)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazina (Preparación 7) en 500 mL de ácido trıfluoro

acético y 200 mL de agua fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas La mezcla fue concentrada por evaporación el resíduo disuelto en agua basificado con NaOH al 15% y extraído con acetato de etilo (2x) Las capas orgánicas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas para rendir 31 4 g (96%) de (7R 9aS)-7-(4-fluorofenoximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina la cual fue apropiada para utilizar en reacciones subsecuentes La purificación de una muestra de 0 40 g mediante cromatografía instantánea de gel de silice eluyendo con 90 10 cloroformo metanol rindió 0 38 g de cristales incoloros pf (-2HCl) 200-201 C ^{13}c NMR (base $CDCl_3$) δ 27 2 29 1 36 3 45 9 51 9 56 0 59 1 62 5 71 7 115 4 (d J_{CF} = 8) 115 7 (d J_{CF} = 23) Hrms calculado para $C_{15}H_{21}FN_2O$ 264 16388 encontrado 264 1660

PREPARACION 9

(7S 9aR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina -2HCl



2HCl

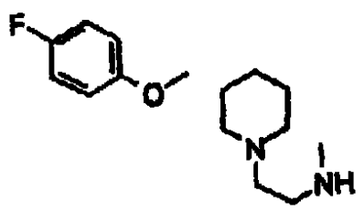
Una solución de 0 39 g (1 4 mmol) de (7S 9aR)-2- BOC-7-hıdroxımetıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro-1H-pirido[1 2-a]pırazina 0 24 g (2 2 mmol) de 4-fluorofenol y 0 45 g(1 7 mmol) de fosfına de trifenilo en 20 mL de THF seco fue tratada con 0 27 mL (1 7 mmol) de azodicarboxılato de dıetilo y agitada a temperatura ambıente durante 16 horas La solución fue dilurda con acetato de etilo y tratada con HCl(g) de exceso en éter etílico El solvente fue evaporado y el resıduo blanco sólıdo fue lavado con 1 1 acetato de etılo eter etílıco El sólıdo restante fue dısuelto en cloroformo y lavado con 1M de NaOH secado (sulfato de magnesıo) fıltrado y evaporado para rendır 0 45 g de (7S 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorofenoxı)metıl-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahıdro[1 2-a]pirazina

Una solución de 0 44 g (1 2 mmol) de (7S 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pırıdo[1 2-a]pırazina en 25 mL de cloroformo fue tratada con HCl(g) de exceso en éter etílıco y agitada a temperatura ambiente durante 2 horas El solvente fue evaporado para rendir 0 40 g

del compuesto como la sal de hidrocloruro la cual fue utilizada para reacciones subsecuentes sin purificación

PREPARACION 10

(7R 9aR)-7-(4-Fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una solución de 0 71 g (2 63 mmol) de (7R 9aR)-2-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 0 44 g (3 94 mmol) de 4-fluorofenol y 0 83 g (3 16 mmol) de trifenilfosfina en 25 mL de THF fue tratada con 0 50 mL (3 16 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y agitada a temperatura ambiente durante 16 horas El solvente fue evaporado el residuo disuelto en acetato de etilo y lavado con 1M de NaOH (2x) La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada La purificación mediante cromatografia instantánea con 75 25 acetato de etilo hexano rindió 0 5 g de un sólido pegajoso Este material fue disuelto en cloroformo lavado con 1M de NaOH

371

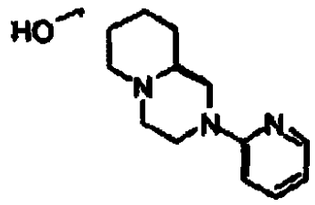
secado (sulfato de magnesio) filtrado y evaporado para rendir 0 20 g de (7R 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

Una solución de 0 20 g (0 55 mmol) de (7R 9aR)-2-BOC-7-(4-fluorofenoxi)metil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina en 10 mL de ácido trifluoroacetico y 3 mL de agua fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas La mezcla fue concentrada al vacio y el residuo se diluyó en agua La solución fue ajustada a pH 12 con NaOH al 15% y extraida con acetato de etilo (2x) La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 0 149 g del compuesto el cual fue utilizado sin purificación adicional para reacciones subsecuentes

PREPARACION 11

(7RS 9aSR)-7-Hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-2-(piridin-2-il)-1H-pirido[1 2-a]pirazina

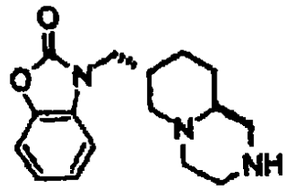
372



Una mezcla de 1 0 g de (5 9 mmol) de (7RS 9aSR)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Patente US 5 326 874) 4 6 g (29 mmol) de 2-bromopiridina 1 5 g (14 mmol) de carbonato de sodio y 50 mL de alcohol isoamilico fue sometida a reflujo durante 18 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente filtrada y concentrada al vacio El residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con carbonato de sodio saturado La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada y el producto crudo fue purificado mediante cromatografia instantánea sobre gel de sílice eluyendo primero con cloroformo seguido por 95 5 cloroformo metanol para rendir 0 61 g (42%) del compuesto ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 8 29 0 39 0 45 1 50 7 54 8 58 7 60 8 66 0 107 1 113 3 137 5 147 9 159 3

PREPARACION 12

3-[(7R 9aS)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazin-7-ilmetil]-3H-benzoxazol-ona



Una solución de 5 0 g (18 5 mmol) de (7R 9aS)-2-BOC-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (WO 93/25552) y 2 84 mL (20 4 mmol) de trietilamina en 200 mL de cloruro de metileno seco fue enfriada hasta 0 C y tratada con una solución de 1 50 mL (19 4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 75 mL de cloruro de metileno Después de 1 hora la mezcla fue diluida con agua basificada a pH 12 con hidróxido de sodio al 15% las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con cloruro de metileno La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera secada (sulfato de magnesio) filtrada y evaporada para rendir 6 4 g (100%) de mesilato

Una solución de 7 00 g /51 8 mmol) de 2-benzoxazolinona en 180 mL de DMF fue tratada con 2 05 g (51 3 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%) y la mezcla se agito a 50 C durante 1 5 horas La fuente de calor fuer temporalmente removida una solución de 6 4 g (18 mmol) del anterior mesilato en 180 mL de DMF fue agregada y la mezcla fue calentada a 100 C durante 2 horas La reacción fue enfriada a

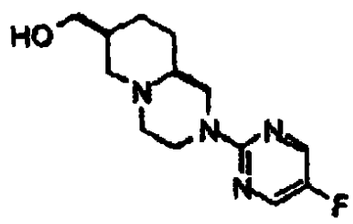
temperatura ambiente diluida con agua acidificada a pH 2 con 6M de ácido hidroclórico y lavada con acetato de etilo (2x) El pH fue ajustado a 12 con hidróxido de amonio concentrado y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (3x) Los orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio) filtrados y evaporados La purificación mediante cromatografia de gel de sílice rindió 3 55 g (50%) de 3-[C7R 9aS)-2-BOC-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]-pirazin-7-ilmetil]-3H-benzooxazol-2-ona

Una solución de 3 1 g (8 01 mmol) de 3-[(7R 9aS)-2-BOC-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazin-7-ilmetil]-3H-benzooxazol-2-ona en 40 mL de cloroformo fue agitada con HCl de exceso (g) en éter etílico durante 2 horas a temperatura ambiente El solvente fue evaporado par rendir 2 3 g (100%) del dihidrocloruro del compuesto el cual fue utilizado para reacciones subsecuentes sin purificación adicional

PREPARACION 13

(7S 9aS)-7-Hidroximetil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina

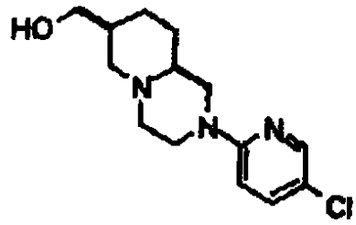
375



Una mezcla de 2 31 g (13 6 mmol) de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 2) 1 98 g (15 0 mmol) de 2-cloro-5-fluoropirimidina (B Baasner E Klauke J *Química del Fluor* 1989 45 417) 4 32 g (40 8 mmol) de carbonato de sodio y 50 mL de agua calentada a reflujo durante 16 horas La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y extraída con cloroformo (3x) Las capas orgánicas fueron secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de sílice con 95 5 cloroformo metanol rindió 2 7 g (75%) del compuesto pf (base) 111-112 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 5 27 3 34 2 44 3 49 8 54 8 58 8 60 7 68 2 145 0 145 3 149 9 153 2 158 6 HRMS calculado para $C_{13}H_{19}FN_4O$ 266 1543 encontrado 266 1530

PREPARACION 14

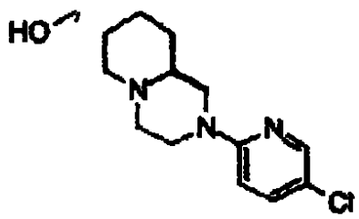
(7S 9aS)-7-Hidroximetil-2-(5-cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de 2 5 g (10 3 mmol) dihidrocloruro de (7S 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina 7 62 g (51 5 mmol) de 2 5-dicloropiridina 5 45 g (51 5 mmol) de carbonato de sodio y 100 mL de alcohol isoamílico fue calentada a reflujo durante 72 horas La mezcla fue enfriada la mezcla fue filtrada para remover sólidos y el solvente evaporado al vacío La purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice utilizando 95 5 cloroformo metanol rindió 1 72 g (59%) del compuesto pf (base) 61-62 C ^{13}C NMR (base $CDCl_3$) δ 26 6 27 2 34 3 45 4 50 9 54 6 58 4 60 5 68 0 107 7 120 1 137 1 146 2 157 5 HRMS calculado para $C_{14}H_{20}ClN_3O$ 281 1295 encontrado 281 1298

PREPARACION 15

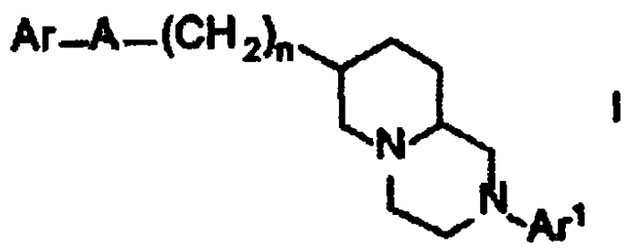
(7R 9aS)-7-Hidroximetil-2-(5-cloropiridin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina



Una mezcla de 1 35 g (5 56 mmol)dihidrocloruro de (7R 9aS)-7-hidroximetil-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1H-pirido[1 2-a]pirazina (Preparación 1) 4 11 g (27 8 mmol) de 2 5-dicloropiridina 2 94 g (27 8 mmol) de carbonato de sodio y 60 mL de alcohol isoamilico fue calentado a reflujo durante 48 horas La mezcla fue enfriada y el solvente removido al vacio La purificación mediante cromatografia instantánea de gel de silice con 95 5 cloroformo metanol rindió 1 02 g (65%) del compuesto pf (base)139 0-140 C ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 26 8 29 1 39 1 45 3 50 8 54 6 58 6 60 6 66 2 107 7 120 1 137 1 146 2 157 6

REIVINDICACIONES

1 Un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones causadas por trastornos en el sistema de serotonina el cual comprende administrar a un mamifero en necesidad de tal tratamiento un compuesto de la fórmula



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiociano -SR -SOR $-SO_2R$ $-NHSO_2R$ $-(C_{1-6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -COR COOR (C_1

$_6$)alquilo trifluormetoxilo y (C_{1-6})alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos (C_{3-6})cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo

cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e i-propilo

isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

2 Un método de la reivindicación 1 en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo ó quinolilo Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo A es O S ó CH_2 n es 0 ó 1 y en donde Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro nitro ciano NR^1R^2 -(C_{1-6})alcoxilo COOR $CONR^1R^2$ y (C_{1-6})alquilo

3 Un método de la reivindicación 2 en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido Ar^1 es opcionalmente sustituido y es seleccionado entre fenilo piridinilo y pirimidinilo A es O y n es 1

4 Un método de la reivindicación 3 en donde Ar^1 es 5-fluoro-pirimidin-2-ilo ó pirimidin-2-ilo

5 Un método de la reivindicación 1 en donde el compuesto de la fórmula I es seleccionado entre

(7S 9aS)-7-((3-metil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-carbometoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-nitro-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-ciano-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-metoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

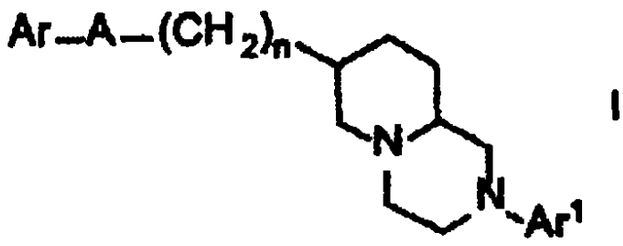
381

(7S 9aS)-7-(3(1 1-dımetıl)etıl-fenoxı)metıl-2-(5-fluoropırimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pırido[1 2-a]pırazına

y sales farmacéutıcamente aceptables de las mismas

6 Un método para tratar un trastorno o condición seleccionado entre el grupo que consiste en migraña cefalea cefalea acuminada ansıedad depresión distimia trastorno depresivo mayor trastorno de pánico trastorno obsesivo-compulsıvo trastorno de estrés pos traumático trastorno de personalidad evitatıva trastorno de personalıdad fronterıza fobıa un trastorno de la cognıción un trastorno de la memorıa un trastorno del aprendızaje (ıncluyendo el trastorno de la memorıa relacıonado con la edad) una enfermedad neurodegeneratıva (ıncluyendo la enfermedad de Alzheimer) ansiedad y/o depresión asociada con al demencıa senıl o la enfermedad de Alzheımer cáncer (ıncluyendo el cáncer prostático) infarto cerebral (incluyendo el causado por embolia isquemia o trauma cerebral) un trastorno sexual mareo un trastorno de la alimentación dolor dependencıa o adıcción quımica úlcera péptica un trastorno de hıperactividad por falta de atención en un mamífero el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula

382



I

en donde Ar es fenilo naftilo benzoxazolonilo indolilo indolonilo benzimidazolilo quinolilo furilo benzofurilo tienilo benzotienilo oxazolilo benzoxazolilo

Ar^1 es fenilo piridinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo

A es O S SO SO_2 C=O CHOH ó $-(CR^3R^4)-$

n es 0 1 ó 2

cada Ar y Ar^1 pueden ser independiente u opcionalmente sustituidos con uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro cloro bromo yodo ciano nitro tiociano -SR -SOR $-SO_2R$ $-NHSO_2R$ $-(C_{1-6})$alcoxilo NR^1R^2 $NRCOR^1$ $CONR^1R^2$ Ph -COR COOR (C_{1-6})alquilo trifluormetoxilo y (C_{1-6})alquilo sustituido con uno hasta seis halógenos (C_{3-6})cicloalquilo ó trifluorometoxilo

cada R R^1 y R^2 es independientemente seleccionado a partir del grupo consistente en hidrógeno (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alquilo sustituido por uno hasta trece halógenos

seleccionados entre flúor cloro bromo y yodo fenilo bencilo (C_{2-6})alquenilo (C_{3-6})cicloalquilo y (C_{1-6})alcoxilo cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado entre hidrógeno metilo etilo *n*-propilo e *i*-propilo isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo efectiva para tratar dicha enfermedad o condición

7 Un método de la reivindicación 6 en donde el compuesto de la fórmula I es seleccionado entre

(7S 9aS)-7-((3-metil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-carbometoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-nitro-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-ciano-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-metoxi-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3-acetamido-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

(7S 9aS)-7-(3(1 1-dimetil)etil-fenoxi)metil-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-2 3 4 6 7 8 9 9a-octahidro-1*H*-pirido[1 2-a]pirazina

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

8 Un método según la reivindicación 6 en donde el trastorno o condición tratada es la ansiedad depresión distimia trastorno depresivo mayor trastorno de pánico trastorno obsesivo-compulsivo trastorno de estrés pos traumático trastorno de personalidad evitativa trastorno de personalidad fronteriza o fobia

9 Un método según la reivindicación 6 en donde el trastorno o condición tratada es un trastorno de la cognición un trastorno de la memoria un trastorno del aprendizaje (incluyendo el trastorno de la memoria relacionado con la edad) o una enfermedad neurodegenerativa (incluyendo la enfermedad de Alzheimer)

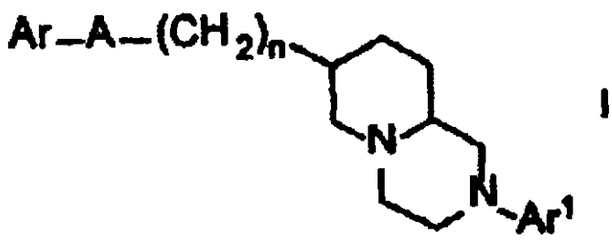
10 Un método según la reivindicación 6 en donde el trastorno o condición tratada es un infarto cerebral (incluyendo aquel causado por embolia isquemia o lesión de cráneo por trauma)

DERIVADOS DE LA OCTAHIDRO-1H-PIRIDO[1,2-A]PIRAZINA 2,7-SUSTITUIDA COMO LIGANDOS PARA RECEPTORES DE LA SEROTONINA

385

RESUMEN

Pirido[1 2-a]pirazinas sustituidas de la fórmula general I en donde Ar y Ar^1 representan varios anillos aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos A representa O S SO SO_2 CHOH C=O ó $-(CR^3R^4)$ y n es 0-2 como también precursores de los mismos son ligandos para subtipos de receptores de la dopamina y el receptor de serotonina (5HT) en el cuerpo y por lo tanto son útiles en el tratamiento de trastornos de los sistemas de la dopamina y la serotonina



I

(P) Los folios 388 y 389 son tarjeta #2020128

* Se retiro el folio 390 correspondiente al extracto para publicacion

2022041

22 abril 02

391

380

mercio
ENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 30 [ ]
- Reivindicaciones 380 [ ]
- Resumen 387 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]

  Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2 3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-58846
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invencion

SI [ ] **NO [x[1]]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344 art 14-a)

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó en forma correcta la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344 literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris

SI [X[2]] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad al momento de radicar la solicitud nacional

SI [X[2]] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4 D-3 Convenio de Paris Concepto 5 de enero de 1999 S I C.)

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES
[1] Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud es necesario que se allegue la sustitución del poder otorgada por quien aparece como apoderado principal Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil

[2] Es conveniente que el interesado aclare el número de la solicitud de la cual se pretende reivindicar prioridad debido a que en el formulario de solicitud se cita el número 60/148 095 y se allega la número 09/368 984

En consecuencia se conceptúa que esta solicitud
SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá D C 9 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

Carrera 13 N° 27-00 Piso 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D C. Colombia

Folio ~~393~~ 388

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00-50846 **CONCEPTO TÉCNICO N°** 2027

Clasificación Internacional Patentes A61K31/435 (7)

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención.**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8 Art 13 a)
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art 13 e)
SI [X] NO[ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13 b)
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c)
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 del 94)
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
SI [X] NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones
SI [X] NO [ ]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94
SI [ ] NO [X]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 /94
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P 104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P 105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS SI [ ] NO [X] ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D C 27 de noviembre de 2000

202012

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-58846

AUTO 2706

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena requiérese al solicitante para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO SEGUNDO Notificar por estado el presente auto advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D C a los 28 NOV 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C 29 NOV 2000 **notificado por anotación en estado de esta misma fecha**

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D C. Colombia