

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INCDirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10. BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

Número de expediente:
05.091.341

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada VER PAGINA ADJUNTA.

6

Comprobante de pago No. 11.001Fecha Febrero 9, 2006

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

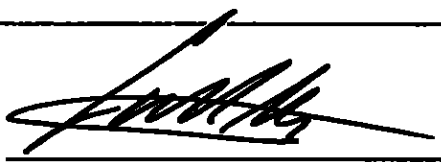
☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

208 +

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 11,001
FECHA : FEBRERO 9 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05091341 00000003 Folios: 87
Fecha (AÑO): 2006-02-14 16:59:14
Tramite : 011 PCT-POTENT 379 FASE HACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
OLARTE RAISMEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832371	08/02/2006	2,695,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

MODIFICACIONES

- Se corrigieron errores de digitación en el capítulo Descriptivo
- Se corrigió el significado de R^9 en los capítulos Descriptivo y Reivindicatorio.
- Se corrigieron algunos gráficos (principalmente aquellos que describen al radical "Z") en los capítulos Descriptivo y Reivindicatorio
- Se limitaron las reivindicaciones 1, 2 y 5.
- Se eliminaron algunos compuestos de la Reivindicación 6 y se agregaron otros, los cuales no implican ampliación alguna del concepto inventivo pues corresponden a los ejemplos 54, 61, 72, 78, 80, 89, 93, 94, 106 y 107 de la presente invención.
- Se adicionó la Reivindicación 7, la cual no implican ampliación alguna del concepto inventivo pues lista compuestos descritos en el ejemplo 109 de la presente invención (páginas 71 a 74).

DERIVADOS AZABICÍCLICOS DE PIRIDILOXIMETILO Y BENCISOXAZOL

Campo de la invención

5 La invención se refiere a compuestos azabíclicos sustituidos de aminometilpiridiloxime-
tilo/bencisoxazol que, entre otras cosas, pueden servir únicamente como un inhibidor eficaz de
receptores 5-HT1B, 5-HT2A y D2, por ejemplo, antagonistas, antagonistas inversos y/o agonistas
parciales. La invención se refiere también a un intermedio para la preparación de dichos com-
puestos; una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos y el uso de dichos
10 compuestos u otros compuestos que tienen dicha unión o inhibición eficaz de receptores 5-HT1B,
5-HT2A y D2 en un método para tratar ciertos trastornos del CNS u otros.

Antecedentes de la invención

15 Los trastornos del sistema nervioso central (CNS) pueden ser médicamente tratados de
diversas formas. Son de creciente importancia a este respecto los fármacos sicotrópicos. Pero
aunque estos fármacos tienen un efecto terapéutico, pueden provocar también efectos secundarios
indeseados y graves. Por ejemplo, la esquizofrenia puede ser tratada con los denominados fárma-
cos típicos, que se ha postulado que bloquean ciertos receptores de dopaminas (D2) en el cerebro
20 que se cree que son responsables de síntomas positivos de alucinaciones, trastornos del pensa-
miento y similares. Sin embargo, aunque estos fármacos pueden mejorar algunos de los síntomas
positivos, pueden afectar también adversamente al sistema motor, provocando problemas muscu-
lares como espasmos, dolor intestinal, temblores y Parkinsonismo. En la medida en que estos
tipos de efectos secundarios, generalmente caracterizados como síntomas extrapiramidales (EPS)
25 pueden ser suficientemente graves para interrumpir las actividades cotidianas, se ha tenido que
recurrir a los denominados fármacos atípicos.

Los antipsicóticos atípicos tienen incidentes reducidos de EPS y pueden aliviar no sola-
mente algunos síntomas positivos de la esquizofrenia, sino también algunos de los síntomas nega-
tivos como ausencia de respuesta emocional, retirada social y similares. Aunque los fármacos
30 antipsicóticos se cree que son más selectivos en su efecto químico sobre el cerebro, reduciendo
así los EPS, pueden tener también efectos secundarios. Aunque estos no son tan disruptivos como
los presentados por una terapia de fármacos típicos, no obstante pueden tener alguna consecuen-
cia sobre el paciente. Por ejemplo, los fármacos atípicos pueden ser sedantes y pueden provocar
ganancia de peso.

35 La situación se complica adicionalmente cuando están presentes varios trastornos del CNS
en un paciente. Por ejemplo, una psicosis, como la esquizofrenia, puede coexistir a menudo con
depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) y otras enfermedades de este tipo.

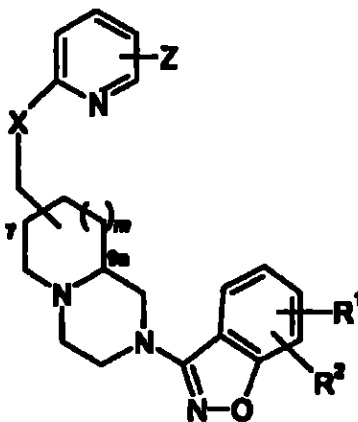
211 4

En estos casos, el tratamiento supone a menudo la administración de una combinación de fármacos, por ejemplo, uno para tratar la esquizofrenia y uno para tratar la depresión y otra indisposición conjunta patológica del CNS. Como cada uno de estos fármacos tiene sus propios efectos secundarios, la administración combinada puede conducir a una multiplicación o aumento de los mismos, todo ello en perjuicio del paciente. Además de ello, se postula que un receptor cerebral diferente, o una combinación o permutación de receptores, están de algún modo implicados en cada uno de los diversos trastornos del CNS; por ejemplo, la esquizofrenia se cree que incluye receptores D2 y 5HT-2A mientras que la depresión ha sido asociada con receptores 5HT-1B. Una clase de compuestos azabicíclicos sustituidos de aminometilfenoximetilo/bencixosazol, útiles como agonistas y antagonistas selectivos de receptores de serotonina 1 (5-HT1) es descrita en el documento WO 99/52907 de Bright.

Hasta ahora se ha puesto de manifiesto que es difícil encontrar un único fármaco que pueda tratar un paciente que padezca diversos trastornos del CNS, en la que entra en acción una pluralidad de receptores diferentes. Consecuentemente, hay una necesidad continuada de un fármaco psicotrópico que tenga una reducción pronunciada de efectos secundarios y que pueda tratar eficazmente y por sí mismos múltiples trastornos del CNS en los que está indicado un antagonista o agonista de diferentes receptores. Específicamente, sería deseable encontrar un fármaco que pueda tratar simultáneamente la esquizofrenia y la depresión en la que estén involucrados receptores D2, 5HT-2A y 5HT-1B.

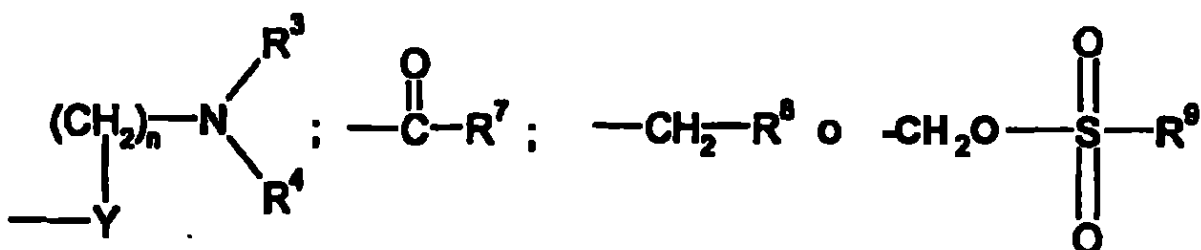
Sumario de la Invención

La presente invención se dirige a las necesidades anteriormente mencionadas. En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula, denominada en la presente memoria descriptiva Fórmula I:



o su enantiómero (R) o (S), o sus isómeros cis o trans, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o de cualquiera de los que anteceden, en la que m es 0 ó 1;

Z es



en donde R^7 es hidrógeno o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$); R^8 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$); y R^9 es alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

5 X es oxígeno o NR en donde R es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

Y es metileno, donde n es 0, 1 ó 2; u oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde n es 2, 3 ó 4;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

10 R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de cualquiera de los siguientes: alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, amino, halógeno o hidroxilo; o

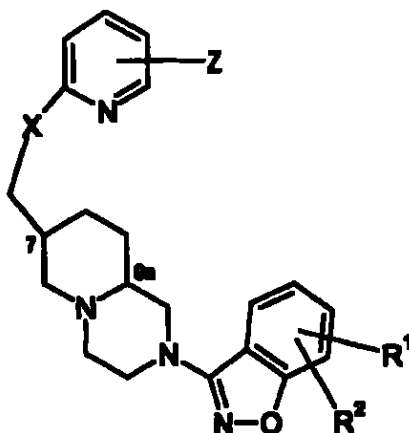
15 R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman:

(i) un anillo monocíclico opcionalmente insaturado de 3 a 7 miembros; o

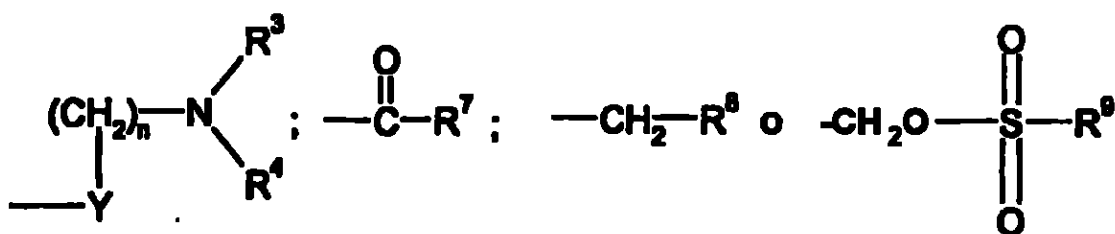
(ii) un anillo policíclico opcionalmente insaturado de 4 a 10 miembros, en el que dicho anillo monocíclico o policíclico tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

20 en donde cualquiera de dichos anillos (i) o (ii) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), aralquilo (C_7 a C_{13}), heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxilo, amino, ciano o halógeno.

En una realización particular, el compuesto de la invención tiene la fórmula:



o el enantiómero (R) o (S) del mismo, o el isómero cis o trans del mismo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o de cualquiera de los que anteceden, en el que Z es



5 en donde R^7 es hidrógeno o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$); R^8 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$); y R^9 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

X es oxígeno o NR, en donde R es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

Y es metileno, donde n es 0, 1 ó 2; u oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde n es 2, 3 ó 4;

10 R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), uno cualquiera de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, uno cualquiera de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de cualquiera de los siguientes: alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, amino, 15 halógeno o hidroxilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman:

(i) un anillo monocíclico opcionalmente insaturado de 3 a 7 miembros; o

(ii) un anillo policíclico opcionalmente insaturado de 4 a 10 miembros, en donde dicho

20 anillo monocíclico o policíclico tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

25 en donde cualquiera de dichos anillos (i) o (ii) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), aralquilo (C_7 a C_{13}), o grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxilo, amino, ciano o halógeno.

30 En otros aspectos, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto; y a un método para tratar uno o más trastornos del CNS en los que está indicado un ligando, por ejemplo, un antagonista, agonista parcial (con 80% o más de antagonismo), o un agonista inverso para receptores D2, 5HT-2A y 5HT-1B, individualmente o cualquier combinación de los mismos. La invención se refiere también parte a un compuesto que pone de manifiesto una relación de unión a receptores D2:5HT1B de aproximadamente 20 o menos; y/o actividad inhibidora para cada uno de dichos receptores D2, 5HT1B y 5HT2A.

Los compuestos de la invención tienen una actividad de unión a receptores respecto al menos a dos y preferentemente la totalidad de los tres de los receptores D2, 5HT1B y 5HT2A. El nivel de inhibición a este respecto es tal que el compuesto de la invención es terapéuticamente eficaz para tratar trastorno(s) del CNS en un mamífero en el que está indicada la actividad contra la totalidad de estos receptores. Esto significa que el compuesto tiene una K_i efectiva de menos de 20 nM o menor en la totalidad de los tres receptores.

Además de ello, la invención comprende preferentemente cualquiera de los compuestos con una eficacia intrínseca de antagonista y/o agonista inverso de receptores D2 humano, 5HT1B humano y 5HT2A humano. La eficacia intrínseca se mide por la actividad de adenilato-ciclase, producción de fosoinositol y otros métodos conocidos en la técnica. Ningún compuesto de la técnica anterior muestra actividad antagonista o agonista inversa en la totalidad de los tres receptores. Más específicamente, la invención comprende preferentemente compuestos con una eficacia intrínseca de un antagonista y/o agonista inverso de receptores D2 humano y 5HT2A humano y una eficacia intrínseca de un antagonista $> -80\%$ en receptores 5HT1B humanos. Como anteriormente, la eficacia intrínseca puede ser medida por la actividad adenilato-ciclase o la producción de fosoinositol.

La invención comprende preferentemente compuestos con un valor de K_i funcional en 5HT1B menos o igual a 5 nM en combinación con un valor de K_i funcional menor o igual a 20 nM en receptores D2 humano y 5HT2A humano.

Además de ello, la invención comprende preferentemente compuestos que pueden mostrar aisladamente in vivo una eficacia en modelos en animales de antagonismo o agonismo inverso de 5HT1B, D2 y 5HT2A. Modelos de animales representativos incluyen los siguientes ejemplos, pero sin estar limitados a estos modelos. Los compuestos son ensayados en cuanto a su capacidad de antagonizar la respuesta de hipotermia producida por un agonista de 5-HT1B como una medida de la actividad antagonista de 5-HT1B in vivo. Los compuestos o vehículos son administrados a cobayas, 0 a 60 minutos por vía subcutánea (sc) antes del agonista de 5-HT1B a temperaturas corporales y son verificados durante un período de cuatro horas después de la administración del agonista. La presente invención comprende preferentemente compuestos con una ID_{50} menos o igual a 1 mg/kg por vía subcutánea en hipotermia.

En otro modelo de animal, los compuestos son ensayados en cuanto a su capacidad de antagonizar contorsiones de la cabeza inducidas por DOI (interacción de fármaco) como una medida de la actividad antagonista de 5-HT2A in vivo. La administración del agonista de 5-HT2A, DOI, provoca un comportamiento característico de agitación de la cabeza (contorsión de la cabeza) que ha sido atribuido a la activación de receptores 5-HT2A. Los compuestos o vehículos son administrados a ratas habituadas, 30 a 60 minutos sc antes de 3,2 mg/kg de DOI, y las contorsiones de la cabeza se cuentan durante un período de ensayo de 30 minutos. La invención comprende preferentemente compuestos con una ID_{50} menor o igual a 10 mg/kg, sc en contorsión de la cabeza por 5HT2A.

Además, los compuestos son ensayados en cuanto a su capacidad de antagonizar la hiperactividad inducida por d-anfetamina como una medida de la actividad antagonista de receptor D2 de dopamina in vivo. La administración de dosis bajas del agonista de dopamina indirecto, d-anfetamina, produce un aumento enorme de la actividad locomotora horizontal en ratas, un fenómeno que ha sido atribuido a la activación del sistema de dopamina mesolímbico, y que proporciona por lo tanto un modelo en roedores de la actividad hiperdopaminérgica implicada en la esquizofrenia. Los compuestos o vehículos son administrados a ratas habituadas, 30-60 minutos por vía subcutánea antes de 1,0 mg/kg de d-anfetamina-SO₄, y los datos de la actividad locomotora son registrados en cámaras de actividad verificadas por ordenador durante el período de 3 horas de la respuesta de hiperactividad. La invención incluye compuestos con una ID₅₀ menor o igual a 10 mg/kg, sc, en actividad locomotora de d-anfetamina.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención se dirige a un compuesto que tiene, entre otras, una actividad de unión a uno o múltiples receptores que incluyen receptores D2, 5HT1B y 5HT2A, individualmente o en cualquier combinación de los mismos. En una realización preferida, el compuesto tiene una actividad de unión (basada, por ejemplo, en IC₅₀ o Ki) respecto a receptores D2 y 5HT1B en una relación de D2:5HT1B de aproximadamente 20 o menos; en las prácticas más preferidas, esta relación es de aproximadamente 10 o menos; aproximadamente 5 o menos; lo más preferentemente de forma aproximada 1.

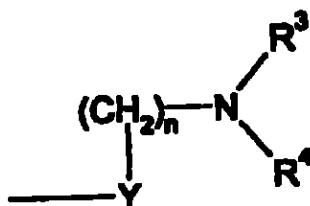
Salvo que se indique otra cosa, la expresión "actividad inhibidora" y las variaciones relacionadas de la misma son usadas en la presente memoria descriptiva para indicar que el compuesto sirve, sin limitación, como un antagonista, agonista inverso y/o agonista parcial (antagonismo de 80% o más) y similares para cualquiera de los receptores indicados en la presente memoria descriptiva; por ejemplo, el compuesto exhibe una afinidad de unión con una Ki de aproximadamente 1 micromolar o menos, y las prácticas preferidas tienen una Ki de aproximadamente 100 nanomolar (nM) o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, y lo más preferentemente, de forma aproximada 10 nM o menos, para cualquiera de los receptores anteriormente mencionados.

En un ejemplo de realización, el compuesto de la invención tiene la fórmula I anterior, que incluye las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, sales por adición de ácidos, sales por adición de bases y profármacos y solvatos del mismo. Sin limitación, los ejemplos de las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son las sales de ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, malato, ácido di-p-toluil-tartárico y ácido mandélico.

Otras posibles sales por adición de ácidos son, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables como el hidrocloreto, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y pamoato (es decir, sal de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftolato)).

5 El compuesto de fórmula I puede tener centros ópticos (por ejemplo, en las posiciones 7 y 9a indicadas) y, por tanto, se puede producir en diferentes configuraciones enantiómeras. La invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros e isómeros ópticos de este compuesto de fórmula I, así como mezclas racémicas y otras del mismo. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I incluye los enantiómeros (R) y (S) y los isómeros cis y trans. La presente invención incluye adicionalmente todas las formas radiomarcadas del compuesto de fórmula I. Los compuestos radiomarcados preferidos son aquellos en los que los radiomarcadores se seleccionan entre H^3 , C^{11} , C^{14} , F^{18} , I^{123} e I^{125} . Estos compuestos radiomarcados son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión en animales y el hombre. En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de fórmula I en la que en un ensayo de unión a D2, 5HT1B o 5HT2A dicho compuesto exhibe una K_i con una eficacia intrínseca de aproximadamente 1 micromolar o menos; preferentemente exhibe valores de K_i de aproximadamente 100 nanomolar (nM) o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos y, lo más preferentemente, de forma aproximada 10 nM o menos. Los ensayos a este respecto son los conocidos o adaptables del estado de la técnica.

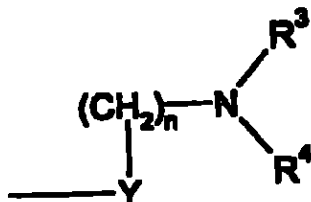
En una realización preferida, Z es



en la que X es oxígeno; Y es metileno; n es 0; R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o halógeno; y R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3). En otra realización preferida R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; y R^4 es a) un grupo alquilo (C_1-C_6); b) un grupo cicloalquilo (C_3-C_7); o c) un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, y uno cualquiera de los grupos a), b) o c) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de cualquiera de los siguientes: alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_4), arilo (C_6-C_{10}), un heterociclo de 5 a 6 miembros o grupos amino, halógeno o hidroxilo. Más preferentemente, R^4 es a) un alquilo (C_1-C_4) que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes: fenilo, ciclopropilo, metoxi o sustituido con un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, teniendo dicho grupo heterocíclico al menos un átomo de nitrógeno u oxígeno; b) un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) sin sustituir; o c) un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sin sustituir o sustituido con un alquilo (C_1-C_3) o un alcoxi (C_1-C_3), en el que dicho grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros c) tiene al menos un átomo de nitrógeno y hasta un otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

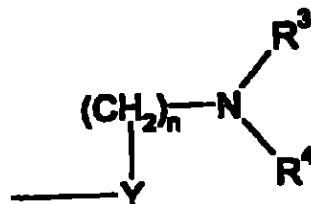
Todavía más preferentemente, R^4 es a) un alquilo C_4 sin sustituir; un alquilo C_3 sustituido con metoxi; un alquilo (C_1-C_2) sustituido con fenilo o ciclopropilo; un alquilo (C_1-C_2) sustituido con un grupo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno; o un alquilo (C_1-C_2) sustituido con un grupo heterocíclico de 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, b) ciclopropilo sin sustituir; o c) un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sin sustituir o sustituido con un metilo o metoxi, y dicho grupo heterocíclico c) de 5 a 6 miembros tiene al menos un átomo de nitrógeno y hasta un otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho alquilo (C_1-C_3) es metilo y dicho alcoxi (C_1-C_3) es metoxi.

En otra realización preferida, Z es



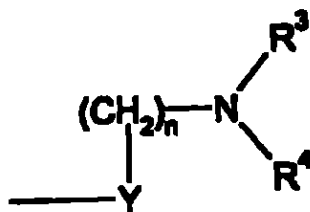
en la que X es oxígeno; Y es metileno; n es 0; R^3 es alquilo (C_1-C_3); y R^4 es a) un grupo alquilo (C_1-C_4); o b) un grupo cicloalquilo (C_5-C_6), en que cualquiera de los grupos a) o b) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alcoxi (C_1-C_3) o amino. Preferentemente, el grupo amino tiene la fórmula $-\text{NR}^5\text{R}^6$ en la que R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); más preferentemente, R^4 es a) un grupo alquilo (C_1-C_4) sin sustituir o sustituido con uno o más grupos metoxi o amino en el que R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo; o b) un grupo cicloalquilo (C_5-C_6) sin sustituir.

Todavía en otra realización preferida, Z es



en la que X es oxígeno; Y es metileno; n es 0; tanto R^1 como R^2 son cada uno hidrógeno o halógeno; y R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman i) un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado, en que dicho anillo i) está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4) o hidroxilo. Alternativamente, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros sin sustituir que tiene un átomo de nitrógeno, azufre y oxígeno adicional. Alternativamente, R^1 es hidrógeno, R^2 es halógeno y R^4 es a) un grupo alquilo (C_1-C_5); b) cicloalquilo (C_3-C_6), y cualquiera de los grupos a) o b) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de cualquiera de los siguientes: ciclopropilo; halógeno; hidroxilo; un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros en donde dicho grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos metilo; o fenilo en donde dicho fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos; o R^4 es c) un grupo heterocíclico de 5 miembros. Preferentemente, R^2 es flúor y R^3 es hidrógeno o metilo.

En otra realización preferida, Z es



en donde X es oxígeno; Y es metileno; n es 0, R¹ es hidrógeno, R² es halógeno; y R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman i) un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado, anillo monocíclico que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos fenilo, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄); o ii) un anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₃), y que tiene un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno adicional.

En el compuesto de fórmula I, en cualquier anillo formado por NR³R⁴: a) no hay más de un átomo de oxígeno en el anillo; b) ningún resto hidroxilo, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, amino o alquilamina está unido directamente a un átomo de nitrógeno de cualquier anillo; y c) ningún átomo de carbono del anillo que esté unido por un enlace doble a otro átomo de carbono del anillo y ninguna parte del sistema de anillos aromáticos puede estar unido a un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo.

La presente invención se dirige también a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Salvo que se indique otra cosa, los siguientes términos y variaciones relacionados de los mismos como se usa en la presente memoria descriptiva tienen representativamente los significados que se describen:

"Halógeno" y "halo" y similares incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

"Alquilo", que incluye cuando aparece en los términos "alcoxi", "alquiloxialquilo" y "aralquilo", incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

"Metileno" se refiere al radical divalente -(CH₂)_p- en el que p es 1 (metileno), 2 (dimetileno) o 3 (trimetileno).

"Cicloalquilo" incluye restos de alquilo cíclicos saturados no aromáticos en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; y bidicloalquilo y tricicloalquilo que son grupos carbocíclico saturados no aromáticos que consisten en dos o tres anillos respectivamente, en los que dichos anillos comparten al menos un átomo de carbono. Para los fines de la presente invención, y salvo que se indique otra cosa, los grupos bicicloalquilo incluyen grupos espiro y grupos de anillos condensados.

Ejemplos de grupos bicicloalquilo incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.2.1]hept-1-ilo, norbornilo, espiro[4.5]decilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[4.3]octilo y espiro[4.2]heptilo. Un ejemplo de un grupo tricicloalquilo es adamantanilo. Los grupos cicloalquilo incluyen también grupos que están sustituidos con uno o más restos oxo. Ejemplos de estos grupos con restos oxo son oxociclopentilo y oxociclobutilo.

“Ariilo” incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la separación de un hidrógeno, como fenilo, naftilo, indenilo, indanilo y fluorenilo; y grupos de anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático.

“Heterocíclico” se refiere a un grupo cíclico que contiene uno o más heteroátomos, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados cada uno entre O, S y N. Los grupos heterocíclicos incluyen también sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Ejemplos de grupos heterocíclico son aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azatinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, quinolizínico, quinuclidinilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decilo, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxa-espiro[4.3]octilo y 1,4-dioxaspiro[4.2]heptilo.

“Heteroarilo” se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. Un grupo multicíclico que contiene uno o más heteroátomos en el que al menos un anillo del grupo es aromático es un grupo “heteroarilo”. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden incluir también sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo son piperidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinilínico, indazolilo, indolicínico, ftalazinilo, triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, isoindolilo, 1-oxoisoindolilo, purínico, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furipiridinilo, pirolpiridinilo o azaindolilo.

Los grupos que anteceden, derivados de los compuestos anteriormente citados, pueden estar unidos a través de un átomo C o un átomo N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a través de N) o pirrol-3-ilo (unido a través de C). Los términos que se refieren a los grupos abarcan también todos los tautómeros posibles.

“Amino” incluye restos de fórmula $-NR^5R^6$ en donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

“Tratamiento” y “tratar” se refieren a invertir, aliviar o inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o estado al que este término se aplica, o uno o más síntomas de este estado o trastorno.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término abarca también, dependiendo del estado del paciente, prevenir el trastorno, incluyendo la prevención de la aparición del trastorno o cualquiera de los síntomas asociados con el mismo, así como reducir la gravedad del trastorno o cualquiera de sus síntomas antes de la aparición. "Tratar" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a prevenir una reaparición de un trastorno. El término "tratamiento", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere al acto de tratar, tal como "tratar" es definido como se acaba de hacer.

Por ejemplo, "tratar esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo", como se usa en la presente memoria descriptiva, abarca también tratar uno o más síntomas (positivos, negativos y otras características asociadas) de dichos trastornos, por ejemplo, tratar delirios y/o alucinaciones asociados con los mismos. Otros ejemplos de síntomas de esquizofrenia y trastornos esquizofreniforme y esquizoafectivo incluyen dicción desordenada, insensibilidad afectiva, alogia, anhedonia, afecto inapropiado, humor disfórico (por ejemplo, en la forma de depresión, ansiedad o ira) y algunas indicaciones de disfunción cognitiva.

"Mamífero" se refiere a cualquier miembro de la clase "Mammalia", que incluye, pero sin limitación, seres humanos, perros y gatos.

"Modulación de la neurotransmisión serotoninérgica" se refiere a aumentar o mejorar, o disminuir o retrasar el procedimiento neuronal por el que la serotonina es liberada por medio de una célula pre-sináptica tras la excitación y cruzamiento de la sinapsis para estimular o inhibir la células post-sináptica.

"Dependencia de sustancias químicas" significa un anhelo o deseo anormal o una adicción respecto a una droga. Estas drogas son generalmente tomadas por el individuo afectado mediante cualquiera de una diversidad de medios que incluyen los oral, parenteral, nasal o por inhalación. Ejemplos de dependencias de sustancias químicas tratables mediante los métodos de la presente invención son las dependencias del alcohol, nicotina, cocaína, heroína, fenobarbital y benzodiazepinas (por ejemplo, Valium®). "Tratar una dependencia de sustancias químicas", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa reducir o aliviar esta dependencia y/o el anhelo por la misma.

La invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos del CNS en un mamífero, incluido un ser humano, que necesita este tratamiento. Sin limitación, los trastornos del CNS a este respecto son aquellos en los que está indicado un ligando para receptores D2, 5HT1B y 5HT2A, individualmente o en cualquier combinación. En un aspecto, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es un inhibidor para al menos dos de los siguientes receptores: D2, 5HT-1B y 5HT2A. En otro aspecto de la invención, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor D2/5HT1-B/5HT-2A. En otro aspecto de la invención, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor D2/5HT1-B/5HT-2A.

Todavía, en otro aspecto, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor D2/5HT1B que tiene una relación de actividad inhibidora D2:5HT1B de aproximadamente 20 o menos, siendo preferido que dicha relación sea aproximadamente 10 o menos; aproximadamente 5 o menos; y lo más preferentemente aproximadamente 1. En una práctica preferida, el inhibidor administrado para el tratamiento que pretende el método de la invención tiene la estructura de la Fórmula I.

Los trastornos del CNS objeto de la invención son los conocidos en la técnica, e incluyen, sin limitación, aquellos en los que está indicado un ligando, por ejemplo, un antagonista, un agonista inverso y/o un agonista parcial y similar, para receptores D2, 5HT1B y 5HT2A, ya sea de forma individual o cualquier combinación de los mismos. Por tanto, en una práctica preferida, la invención puede tratar uno o más trastornos del CNS con un único compuesto; por ejemplo, la invención puede tratar esquizofrenia, en la que está comúnmente indicada la inhibición de receptores D2 y 5HT2A, y depresión en la que está comúnmente indicada la inhibición de receptores 5HT1B.

El compuesto de la invención puede ser usado también en combinación con otros fármacos, por ejemplo, los convencionalmente usados para tratar cualquiera de los trastornos del CNS descritos en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser usado en combinación con ziprasidona y compuestos similares para tratar la esquizofrenia; o con un inhibidor de la reabsorción de 5HT y compuestos similares para tratar la depresión.

Los trastornos del CNS contemplados para un tratamiento por medio de la presente invención incluye, sin limitación:

Trastornos de ansiedad o psicóticos como: esquizofrenia, por ejemplo, del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo, del tipo delirante o del tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad de tipo paranoide; y trastornos de la personalidad de tipo esquizoide. Ejemplos de trastornos de ansiedad incluye, pero sin limitación, trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizado.

Trastornos del movimiento que incluyen: enfermedad de Huntington y disquinesia asociada con una terapia agonista de dopamina; enfermedad de Parkinson y parestesia nocturna de las piernas.

Dependencias de sustancias químicas: por ejemplo, adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína, opiáceos o nicotina.

Trastornos que comprenden, como un síntoma de los mismos, una deficiencia de la perfección: por ejemplo, un funcionamiento subnormal en uno o más aspectos cognoscitivos como capacidad de memoria, intelecto o aprendizaje y lógica, en un individuo particular en relación con otros individuos en la misma población general de edad. También, cualquier reducción en cualquier funcionamiento particular del individuo en uno o más aspectos cognoscitivos, por ejemplo, como se produce en el declive cognoscitivo relacionado con la edad. Ejemplos de trastornos que comprenden como un síntoma una deficiencia cognoscitiva que pueden ser tratados según la presente invención son demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con las drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; demencia relacionada con Alzheimer; delirios; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, desorden en la lectura, desorden en matemáticas, declive cognoscitivo post-operatorio o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad y declive cognoscitivo relacionado con la edad.

Trastornos de ánimo o episodios de ánimo: episodio de depresión mayor de tipo leve, un episodio de ánimo maníaco mixto, un episodio de ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio de ánimo de aparición post-parto; depresión de post-apoplejía; trastorno depresivo principal; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; depresión resistente a tratamientos, depresión resistente a SSRI, trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo principal superpuesto a un trastorno psicótico como trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Otros trastornos del CNS incluyeron depresión resistente a tratamientos, fallo de SSR1, autismo y declive post-operatorio.

Otros trastornos objeto de tratamiento por medio de la invención y que están afectados por la inhibición de cualquiera o la totalidad de receptores D2, 5HT1B y 5HT2A incluyen los seleccionados entre: hipertensión, autismo, depresión (por ejemplo, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson, depresión post-infarto de miocardio, depresión sintomática subsindromal, depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, depresión principal, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión inducida por abuso de menores y depresión post-parto), trastorno de ansiedad generalizado, fobias (por ejemplo, agorafobia, fobia social y fobias simples), síndrome de estrés post-traumático, trastorno de evitación de la personalidad, eyaculación prematura, trastornos de alimentación (por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad, dependencias de sustancias químicas (por ejemplo, adicciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiazepinas), cefalea en racimos, migraña, dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la memoria (por ejemplo, demencia, trastornos amnésicos y declive cognoscitivo relacionado con la edad

223 16

(ARCD), enfermedades de Parkinson (por ejemplo, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo de inducción neuroléptica y disquinesias tardías), trastornos endocrinos (por ejemplo, hiperprolactinemia), vasoespasmo (particularmente en la vasculatura cerebral), ataxia cerebelar, trastornos del tracto gastrointestinal (que incluyen cambios en la movilidad y secreción), síntomas negativos de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno obsesivo-compulsivo, manía, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer (por ejemplo, carcinoma de pulmón de células pequeñas), hemicrania paroxismal crónica y cefalea (asociada con trastornos vasculares).

La presente invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o estado tratable mediante la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, que incluye preferentemente el compuesto de fórmula I.

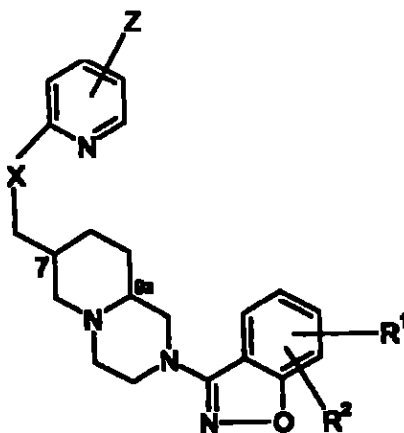
Otros trastornos y estados objeto de tratamiento por medio de la presente invención están indicados en el documento WO 99/52907 de Bright, cuya descripción se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar los trastornos/estados anteriormente mencionados, entre otros, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, que incluye preferentemente el compuesto definido por la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de compuestos preferidos de fórmula I son los que tienen la configuración estereoquímica absoluta definida como (7R,9aS)-trans o (7S,9aS)-cis.

Ejemplos de realizaciones específicas de compuestos de fórmula I son los expuestos en los Ejemplos 1-110.

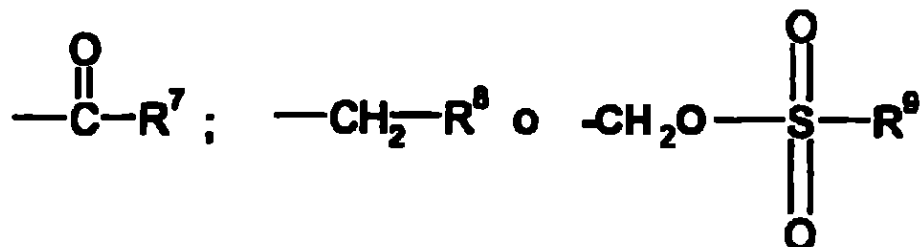
En otra realización más específica, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I' como sigue:



en forma de un racemato, o sus enantiómeros (R) y (S), o sus isómeros cis y trans,

en la que X es oxígeno o NR, en donde R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R¹ y R² son cada uno independientemente como se definieron con anterioridad y Z es:



5 en donde R⁷ es hidrógeno o alcoxi (C₁-C₃); R⁸ es hidrógeno, hidroxí o alcoxi (C₁-C₃); y R⁹ es alquilo (C₁-C₃).

Los compuestos de fórmula I' son particularmente útiles en la síntesis de compuestos de fórmula I. Ejemplos de compuestos específicos de fórmula I' son los siguientes, y se aplican a todos los enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos:

10 éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)nicotínico;

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)piridin-3-il]metanol;

15 éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico;

éster 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico;

éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-carboxílico;

20 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)piridin-2-il]metanol;

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-il}-metanol ;

25 éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-carboxílico;

éster metílico de ácido (7S,9aS)-cis-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol;

30 éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico;

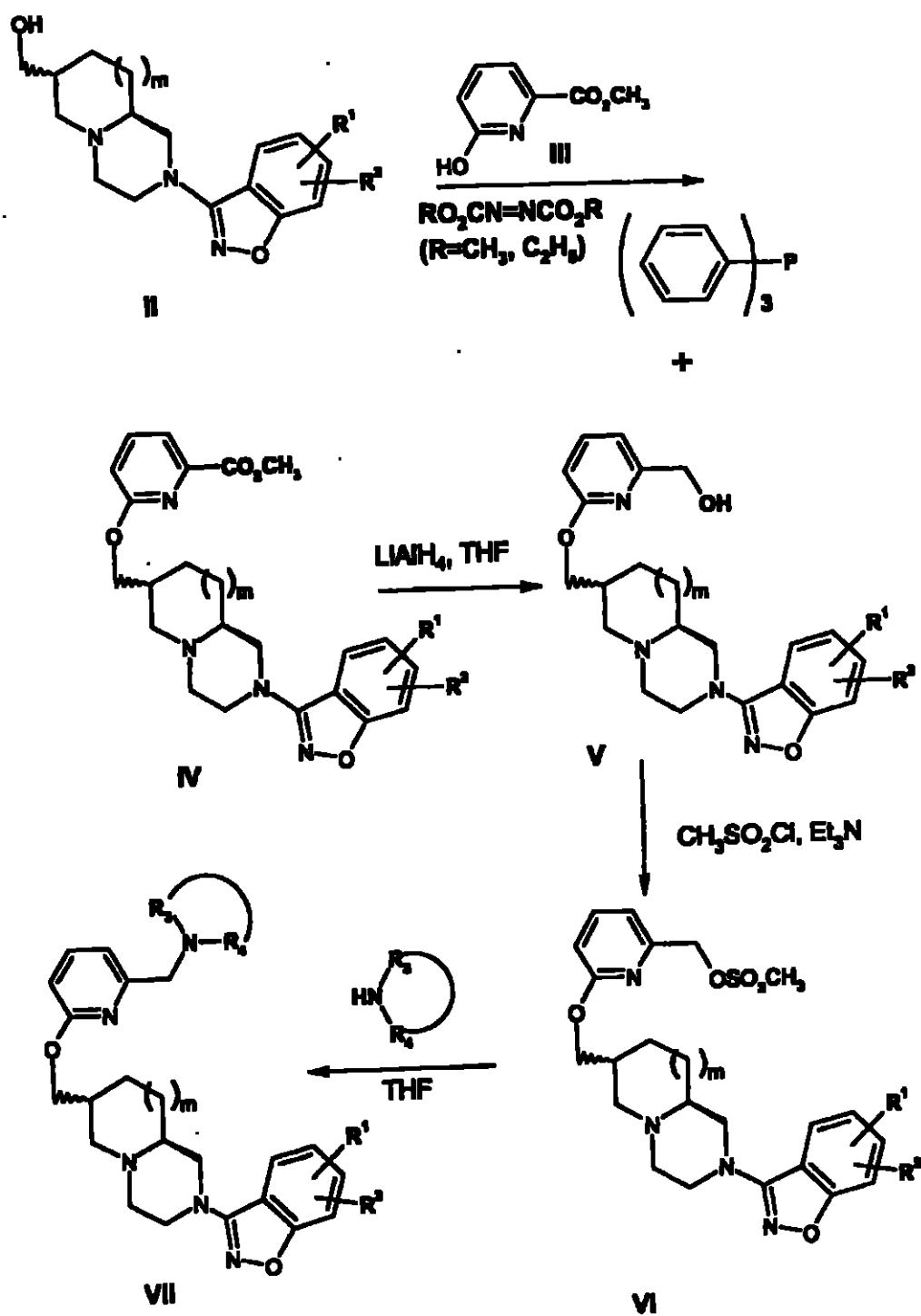
éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;

(7R,9aS)-trans-[5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol; y

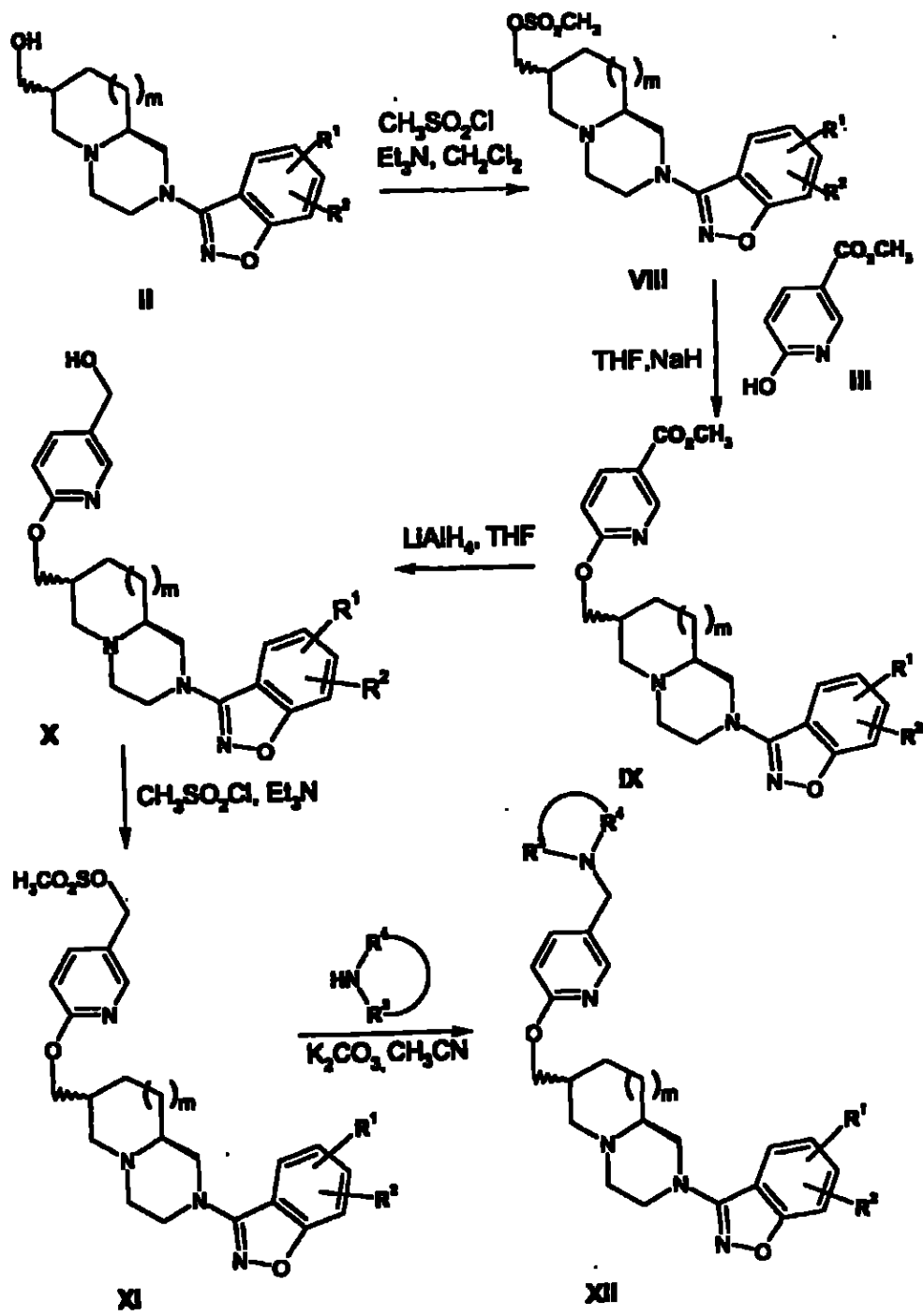
éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-7-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico.

- 5 Los siguientes Esquemas 1-5 ilustran, sin limitación, formas representativas de preparar compuestos de fórmula I. Debe apreciarse que pueden ser empleadas otras metodologías o variaciones y están contempladas.

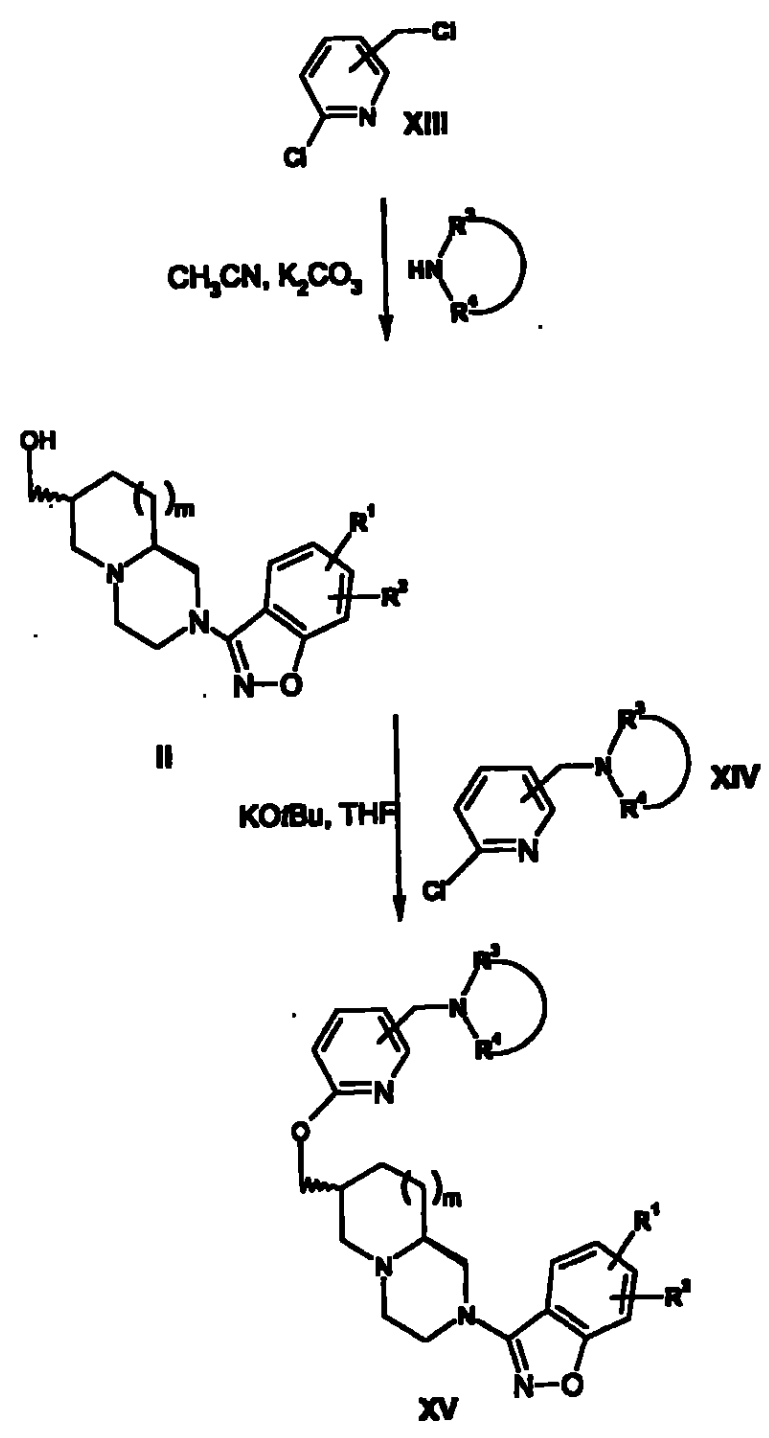
ESQUEMA 1



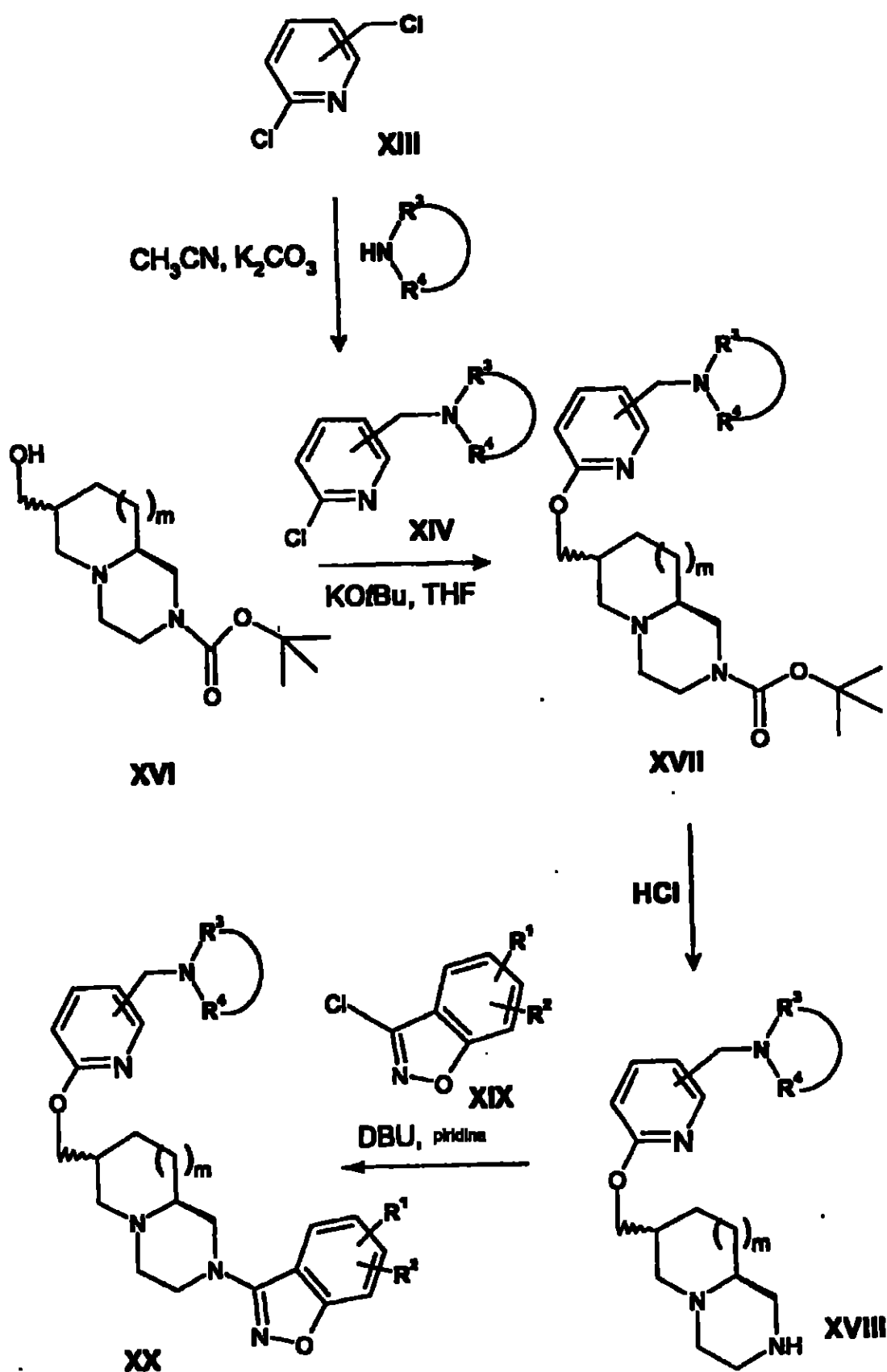
ESQUEMA 2



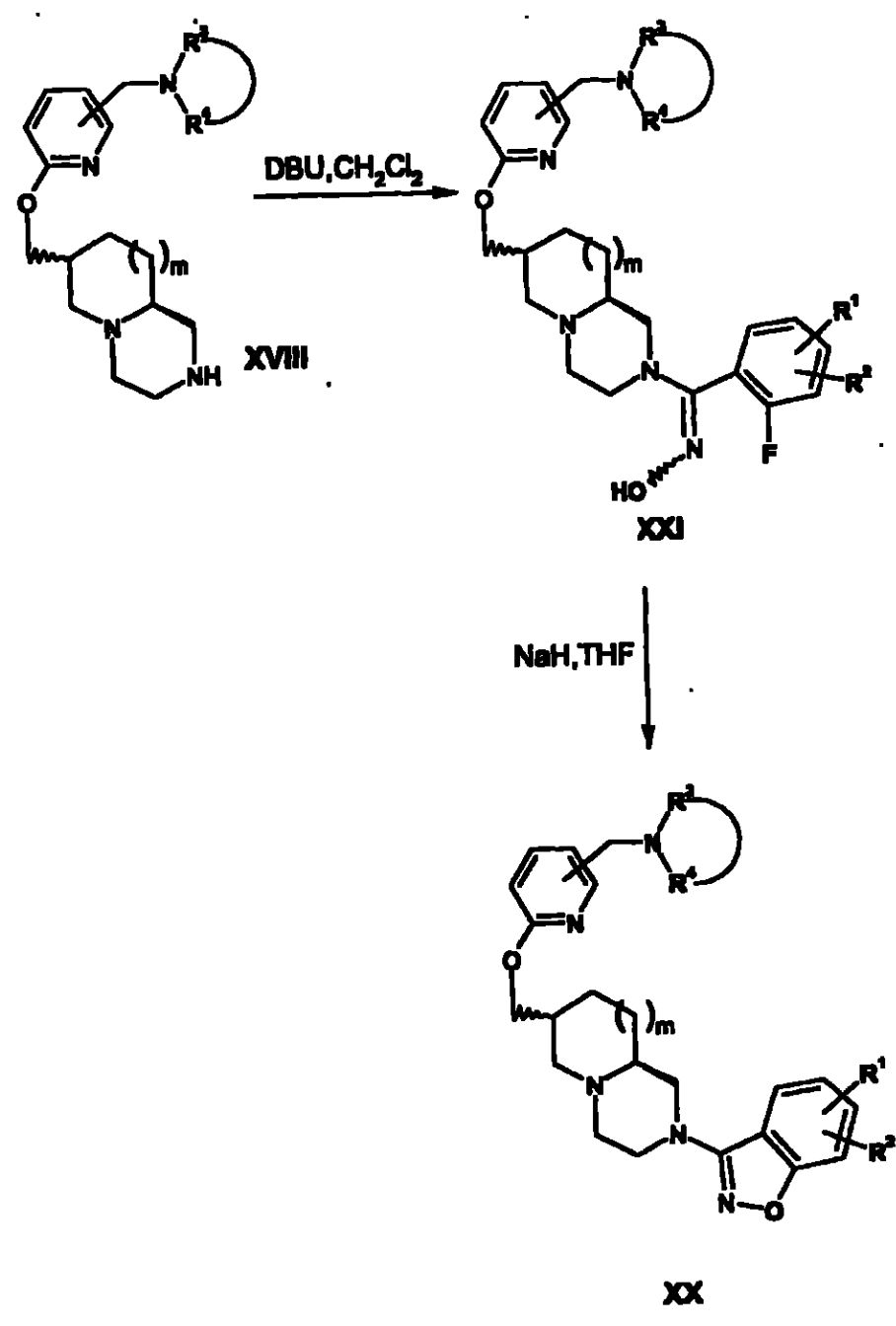
ESQUEMA 3



ESQUEMA 4



ESQUEMA 5



El Esquema 1 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula I que tienen la este-
reoquímica (7R,9aS)-trans o (7S,9aS)-cis. Los compuestos con una estereoquímica (7S,9aR)
pueden ser preparados también usando análogos de dicho método o de los otros métodos ilustra-
dos. Haciendo referencia al Esquema 1, el compuesto conocido de fórmula II (por ejemplo,
5 Bright documento WO 99/52907) es combinado con el compuesto de fórmula III, bajo condicio-
nes de acoplamiento de Mitsunobu, en presencia de trifenilfosfina y un compuesto de fórmula
 $RO_2CN = NCO_2R$ en la que R es metilo o etilo, para formar el compuesto de fórmula IV. (Véase
O. Mitsunobu, Synthesis, 1 (1981)). Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen te-
trahidrofurano (THF) y otros disolventes de éteres e hidrocarburos, de los que es preferido el
10 THF. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura desde aproximadamente tempera-
tura ambiente hasta aproximadamente 65°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24
horas. Preferentemente se realiza a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 a 18
horas.

La reducción del compuesto de fórmula IV produce el compuesto de fórmula V. Esta re-
15 ducción se puede realizar usando hidruro de litio-aluminio u otros hidruros de aluminio como
agente reductor, en un disolvente seleccionado entre dietil-éter y otros dialquil-éteres, preferen-
temente dietil-éter, a una temperatura de aproximadamente -5°C a aproximadamente temperatura
ambiente, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 18 horas.

El compuesto de fórmula V puede ser seguidamente convertido en el compuesto de fór-
20 mula VI haciéndolo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base de ami-
na terciaria como trietilamina (TEA) en cloruro de metileno u otro disolvente hidrocarbonado, a
una temperatura de aproximadamente -5°C a aproximadamente temperatura ambiente, durante un
período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas.

La reacción del compuesto resultante de fórmula VI con un compuesto de fórmula
25 HNR^3R^4 , en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo
como se expone en el Esquema 1, produce el correspondiente compuesto que tiene la fórmula
VII. Normalmente, esta última reacción se lleva a cabo en THF, N,N-dimetilformamida (DMF) o
acetonitrilo, o una mezcla de dos o más de los disolventes anteriores, a una temperatura desde
aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, durante un período de 1
30 a aproximadamente 18 horas.

El Esquema 2 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula I que tienen la este-
reoquímica (7R,9aS)-trans o (7S,9aS)-cis. Haciendo referencia al Esquema 2, el compuesto de
fórmula II puede ser convertido en el compuesto de fórmula VIII haciéndolo reaccionar con clo-
ruro de metanosulfonilo, en presencia de una base de amina terciaria como trietilamina (TEA) en
35 cloruro de metileno u otro disolvente halocarbonado, a una temperatura de aproximadamente -
5°C a aproximadamente temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 10 minu-
tos a aproximadamente 2 horas. El compuesto de fórmula VIII es combinado con el compuesto
de fórmula III, bajo condiciones de acoplamiento básico para formar el compuesto de fórmula IX.

Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, alquil-litios y bistrimetilsililamidas de sodio. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen tetrahidrofurano (THF), otros éteres, dimetilformamida y N-metilpirrolidinona (NMP), de los que es preferida la NMP. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Preferentemente se realiza entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 100°C. Generalmente, la reacción se realiza durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas.

La reducción del compuesto de fórmula IX produce el compuesto de fórmula X. Esta reacción puede ser realizada usando hidruro de litio-aluminio como agente reductor, en un disolvente seleccionado entre dietil-éter y otros dialquil-éteres, preferentemente dietil-éter, a una temperatura de aproximadamente -5°C a aproximadamente temperatura ambiente, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 18 horas.

El compuesto de fórmula X puede ser seguidamente convertido en el compuesto de fórmula XI haciéndolo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base de amina terciaria como trietilamina (TEA), en cloruro de metileno u otro disolvente halocarbonado, a una temperatura de aproximadamente -5°C a aproximadamente temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas.

La reacción del compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula HNR^3R^4 en la que R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo, como se expone en el Esquema 2, produce el correspondiente compuesto que tiene la fórmula XII. Normalmente, esta reacción se lleva a cabo en THF, N,N-dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo, o una mezcla de dos o más de los disolventes que anteceden, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, durante un período de 1 a aproximadamente 18 horas.

El Esquema 3 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula I que tienen la estereoquímica (7R,9aS)-trans o (7S,9aS)-cis. Haciendo referencia al Esquema 3, el compuesto de fórmula II puede ser convertido en el compuesto de fórmula XV haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula XIV con una base adecuada como p-butoxido de potasio en tetrahidrofurano, otros éteres o dimetilformamida, o disolventes halocarbonados. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, alquil-litios o bistrimetilsililamidas de sodio. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Preferentemente se realiza a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 a 12 horas. El compuesto de fórmula XIV puede ser preparado a partir del compuesto de fórmula XIII usando un compuesto de fórmula HNR^3R^4 en la que R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo, como se expone en el Esquema 3, y una base como carbonato de potasio en un disolvente como acetonitrilo. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen tetrahidrofurano (THF), otros éteres, dimetilformamida y disolventes halocarbonados, siendo

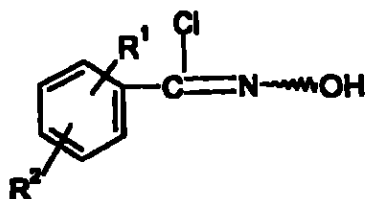
preferido acetonitrilo. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, alquil-litios, bistrimetilsililamidas de sodio o litio o LDA. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas. Preferentemente se realiza a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 a 12 horas.

El Esquema 4 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula I que tengan la esteoquímica (7R,9aS)-trans o (7S,9aS)-cis. Haciendo referencia al Esquema 4, el compuesto de fórmula XVI puede ser convertido en el compuesto de fórmula XVII haciéndolo reaccionar con el compuesto de fórmula XIV con una base adecuada como t-butoxido de potasio en tetrahidrofurano, otros éteres o dimetilformamida, o disolventes halocarbonados. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, alquil-litios o bistrimetilsililamidas de sodio. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Preferentemente se realiza a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 a 12 horas. El compuesto de fórmula XIV puede ser preparado a partir del compuesto de fórmula XIII usando un compuesto de fórmula HNR^3R^4 en la que R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo, como se expone en el Esquema 4, y una base como carbonato de potasio en un disolvente como acetonitrilo. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen tetrahidrofurano (THF), otros éteres, dimetilformamida y disolventes halocarbonados, siendo preferido acetonitrilo. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Preferentemente se realiza a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 a 12 horas.

El compuesto de fórmula XVII es seguidamente desprotegido para formar la sal por adición de ácido clorhídrico del correspondiente compuesto de fórmula XVIII. Esto se puede realizar usando ácido clorhídrico anhidro (HCl) en dietil-éter, otro dialquil-éter o un disolvente halocarbonado a aproximadamente temperatura ambiente. Esta reacción se puede llevar a cabo también sin un disolvente usando ácido trifluoroacético, en cuyo caso se forma la sal por adición de ácido bitrifluoroacético. Esta reacción se realiza generalmente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 18 horas.

El correspondiente compuesto deseado de fórmula XX puede ser formado haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XVIII de la reacción que antecede con el compuesto apropiado de fórmula XIX en la que R^1 y R^2 son como se definieron anteriormente para la fórmula I y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Esta reacción se realiza normalmente en piridina, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 110°C, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas.

El Esquema 5 es un método alternativo para preparar compuestos de fórmula I que tienen la misma estereoquímica en las posiciones 7 y 9a que los compuestos de fórmula XX y en los que la cadena lateral de aminometilo en el grupo fenoxi puede estar unida en cualquier posición (es decir, orto, meta o para) de ese grupo. Haciendo referencia al Esquema 5, la sal de dihidrocloruro del compuesto apropiado de fórmula XVIII se hace reaccionar con syn, anti, o una mezcla de los isómeros syn y anti de un compuesto de fórmula



(es decir, el cloruro de benzohidroxiiminoilo apropiadamente sustituido) en presencia de una base como DBU, para formar el correspondiente compuesto de fórmula XXI. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen clorohidrocarburos como cloroformo y cloruro de metileno. Las temperaturas de reacción adecuadas varían en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C. Esta reacción se realiza preferentemente a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, durante un período de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas.

El compuesto resultante de fórmula XXI puede ser seguidamente convertido en el producto final deseado de fórmula XX haciéndolo reaccionar con una base orgánica nucleofílica fuerte (por ejemplo, n-butil-litio) o hidruro de sodio. Esta reacción se realiza normalmente en un disolvente como tolueno, DMF o THF, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 110°C durante aproximadamente 1 a 48 horas. Preferentemente, el disolvente es una mezcla de tolueno y THF y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

Salvo que se indique otra cosa, las condiciones de presión de cada una de las reacciones anteriores no son críticas. Generalmente, las reacciones se realizarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferentemente a aproximadamente la presión ambiental (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque estas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para una administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y seguidamente convertir sencillamente esta última nuevamente en el compuesto de base libre mediante un tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales por adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención son fácilmente preparadas mediante el tratamiento del compuesto básico con una cantidad

sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico escogido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado como metanol o etanol. Tras una evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que son usados para preparar las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención son los que forman sales por adición de ácidos no tóxicas, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables como las sales de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato, es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxibenzonitrilo).

El compuesto de fórmula I puede ser usado ventajosamente de forma conjunta con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, diferentes agentes antidepresivos como antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina, dotiepinia, doxepina, trimipramina, butripilina, clormipramina, desipramina, imipramina, iprindol, lofepramina, nortriptilina o protriptilina), inhibidores de monoamina-oxidasas (por ejemplo, isocarboxazid, fenelzina o traninciclopramina) o inhibidores de la reabsorción de 5-HT (por ejemplo, fluoxamina, sertralina, fluoxetina o paroxetina) y/o con agentes antiparkinsonianos como agentes antiparkinsonianos dopaminérgicos (por ejemplo, levodopa, preferentemente en combinación con un inhibidor de descarboxilasa periférico, por ejemplo, deserazida o carbidopa, o con un agonista de dopamina, por ejemplo, bromocriptina, lisurida o pergolida). Puede ser usado también con acetocolinesterasas como donezepilo. Debe entenderse que la presente invención abarca el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

El compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un inhibidor de la reabsorción de 5-HT (por ejemplo, fluvoxamina, setralina, fluoxetina o paroxetina), preferentemente sertralina, o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo (la combinación de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de la reabsorción de 5-HT se denomina en la presente memoria descriptiva "la combinación activa"), son agentes sicoterapéuticos útiles y pueden ser usados en el tratamiento o prevención de trastornos cuyo tratamiento o prevención están facilitados por una modulación de la neurotransmisión serotoninérgica como hipertensión, depresión (por ejemplo, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson, depresión post-infarto de miocardio, depresión sintomática subsindromal, depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, depresión principal, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión inducida por el abuso de menores y depresión post-parto), trastorno de ansiedad generalizado, fobias (Por ejemplo, agorafobia, fobia social y fobias simples), síndrome de estrés post-traumático, trastorno de la personalidad de evitación, eyaculación precoz, trastornos de alimentación (Por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad, dependencias de sustancias químicas (por ejemplo, adicciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbi-

2,15 (m, 4H), 2,41-2,58 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,01-3,08 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 1H), 3,74-3,88 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,17 (dd, 1H, J = 10,8 y 7,1 Hz), 4,28 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,4 Hz), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H, J = 9,3 y 2,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 9,1 y 3,8 Hz), 7,63-7,69 (m, 2H); MS m/z 441,3 (M+H).

5

Etapas 3

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-il}-metanol

A una solución parcial enfriada en un baño con hielo y bien agitada del compuesto del título de la etapa previa (440 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano 1,0 M de hidruro de litio-aluminio (1,2 ml, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó seguidamente de forma vigorosa a 0°C durante 1 hora antes de inactivar mediante la adición cuidadosa gota a gota de un total de 1 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y seguidamente se filtró a través de celite. La separación del disolvente a vacío proporcionó un aceite. Una cromatografía rápida de la muestra suministró del compuesto del título en forma de un sólido blanco (162 mg; 39% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 3,78 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 3,87 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 4,08-4,23 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,19-7,39 (m, 3H), 7,53 (t, 1H, J = 7,4 Hz); MS m/z 413,3 (M+H).

20

Etapas 4

Éster 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico

A una mezcla bien agitada del compuesto del título (162 mg, 0,39 mmol) de la etapa previa (parcialmente disuelto) y trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metanosulfonilo (34 µl, 0,43 mmol). La reacción se agitó durante 12 h antes de inactivar con bicarbonato de sodio acuoso al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío. El aceite se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58 mg, 30%). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 5,16 (s, 3H); MS m/z 491,4 (M+H).

30

Etapas 5

El procedimiento general: Una mezcla de reacción que consiste en el compuesto del título de mesilato de la etapa previa (0,035 mmol, 17,2 mg) y una amina apropiada (0,15 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó en un vial de 2 dracmas a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, se añadieron 0,75 ml de hidróxido de sodio y 2,2 ml de acetato de etilo a cada vial. Después de agitar, la capa orgánica se separó y se hizo pasar a través de Na₂SO₄ (columna SPE de 6 ml, 2 g). El procedimiento de extracción se repitió 2 veces más con cloruro de metileno. El disolvente se se-

35

para y el residuo se disuelve en 1,0 ml de DMSO y se filtra a través de un dispositivo 0,45 MM Nylon Acrodisc en viales de HPLC de 12 x 32 mm para la purificación. Se añaden la amina (0,15 mmol) en viales de 2 dracmas, el mesilato y 0,9 ml de acetonitrilo seco. La reacción se agita y se calienta a 80°C durante 12 h en un vial sellado.

5 7R,9aS)-trans-ciclohexil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

El mesilato del título anteriormente preparado, el éster 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico y ciclohexilamina se combinaron siguiendo la Etapa 5 anterior. Una purificación
10 usando una columna preparatoria de HPLC proporcionó el compuesto del título: Waters Siymmetry (C18 5 µm, 30x150 mm, flujo 20 ml/min, 0,1% TFA/CH₃CN), TR = 6,66 minutos. MS m/z 493,6.

En los Ejemplos 2-18 los compuestos del título se prepararon usando el procedimiento general del Ejemplo 1, Etapa 5, sin purificación, usando una columna preparatoria de HPLC y
15 todo con Waters Siymmetry (C18 5 µm, 30x150 mm, flujo 20 ml/min, 0,1% TFA/CH₃CN). El material de partida se indica para cada ejemplo:

Ejemplo 2

(7R,9aS)-trans-2-(etil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amino)-etanol

20 Material de partida: 2-etil-aminoalcohol. TR = 7,60 minutos. MS m/z 483,6.

Ejemplo 3

(7R,9aS)-trans-7-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Material de partida: 2,6-dimetilpiperidina. TR = 7,76 minutos. MS m/z 507,7

25 Ejemplo 4

(7R,9aS)-trans-1-(1-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]piridin-2-ilmetil}-4-fenil-piperidin-4-il)etanona

Material de partida: 4-acetil-4-fenilpiperidina. TR = 7,78. MS m/z 597,1.

Ejemplo 5

30 7R,9aS)-trans-(1,2-dimetil-propil)-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}amina.

Material de partida: 1,2-dimetil-propilamina. TR = 7,89 minutos. MS m/z = 481,6.

Ejemplo 6

35 (7R,9aS)-trans-ciclopropil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

Material de partida: ciclopropilamina. TR = 3,87 minutos. MS m/z 451,2.

Ejemplo 7

(7R,9aS)-trans-ciclopropilmetil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

Material de partida: ciclopropilmetil-amina. TR = 3,91 minutos. MS m/z 465,3.

5

Ejemplo 8

(7R,9aS)-trans-(4-cloro-bencil)-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

Material de partida: 4-cloro-bencilamina. TR = 4,11 minutos. MS m/z 535,2.

Ejemplo 9

10

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]amina

Material de partida: 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etilamina. TR = 3,77 minutos. MS m/z 522,3.

Ejemplo 10

15

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Material de partida: N-metilpiperazina. MS m/z 494,3.

Ejemplo 11

20

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Material de partida: piperidina. TR = 3,88 minutos. MS m/z 479,3.

Ejemplo 12

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-dimetil-amina

25

Material de partida: dimetilamina. TR = 3,82 minutos. MS m/z 439,2.

Ejemplo 13

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina

Material de partida: tetrahidro-furan-2-ilmetilamina. TR = 3,89 minutos. MS m/z 495,3.

30

Ejemplo 14

(7R,9aS)-trans-7-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Material de partida: 2,5-dimetil-pirrolidina. TR = 3,92 minutos. MS m/z 493,3.

Ejemplo 15

35

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

Material de partida: 2,2,2-trifluoro-etilamina. TR = 3,91 minutos. MS m/z 493,2.

Ejemplo 16

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina

Material de partida: 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina. TR = 3,74 minutos. MS m/z

5 551,3.

Ejemplo 17

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-pirrolidin-1-ilamina

Material de partida: 1-amino-pirrolidina. TR = 3,84. MS m/z 480,3.

10

Ejemplo 18

(7R,9aS)-trans-7-(6-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Material de partida: cicloheptilamina. TR = 3,93 minutos. MS m/z 493,3.

Ejemplo 19

15

Etapas 1

(7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol

Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (5,42 g, 26,2 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (12,9 ml, 85 mmol) y 3-cloro-benzo[d]isoxazol (5,54 g, 32,3 mmol) en piridina (16 ml) y seguidamente se calentó (110°C) con agitación durante 18 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (250 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se volvió a extraer con tres partes de 100 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío hasta dar un sólido amorfo (4,88 g). Una cromatografía rápida de la muestra completa (gel de sílice, malla de 47-61 micrómetros; elución con metanol/cloruro de metileno = 6,94 en volumen) proporcionó el compuesto del título (3,46 g, 43% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo.

25

MS m/z 306 (M+1).

Etapas 2

Éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

30

A una mezcla bien agitada del compuesto del título (1,49 g, 5,0 mmol) de la etapa previa (parcialmente disuelto) y trietilamina (1,4 ml, 10,0 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,86 ml, 5,5 mmol). La reacción se agitó durante 12 h antes de inactivar con bicarbonato de sodio acuoso al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío. El aceite se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el correspondiente mesilato. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

A 5-metil-2-hidroxinicotinato (0,92 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añaden 0,18 g (6,0 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral). La reacción se calienta a 100°C durante 1 h. El mesilato anteriormente preparado se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano y se añade a la mezcla de reacción. La solución se calentó (100°C) y se agitó durante 18 horas. La reacción se concentró y se filtró con etil-éter. La fase orgánica separada se secó (sulfato de sodio anhidro) y el disolvente se separó a vacío. Una cromatografía rápida de la muestra proporcionó el compuesto del título (440 mg, 21% de rendimiento) en forma de un sólido blanco apagado. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,17-1,25 (m, 1H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,75-1,80 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,08 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,20-3,35 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (d, 1H, $J = 13,3$ Hz), 4,12 (dd, 1H, $J = 10,4$ y 7,4 Hz), 4,27 (dd, 1H, $J = 10,4$ y 5,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 9,7$ y 0,8 Hz), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,11 (dd, 1H, $J = 8,7$ y 2,4 Hz), y 8,76-8,78 (m, 1H).

Etapas 3

(7R,9aS)-trans-[5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol

A una solución parcial enfriada en un baño con hielo y bien agitada del compuesto del título de la etapa previa (991 mg, 2,35 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió gota a gota a 0°C una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio-aluminio (4,7 ml, 4,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación vigorosamente durante 1 hora antes de inactivar mediante la adición cuidadosa gota a gota (a 0°C) de un total de 1 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y seguidamente se filtró a través de celite. La separación del disolvente a vacío seguida de una cromatografía rápida de la muestra proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (447 mg; 48% de rendimiento). ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 3,87 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 3,96 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 4,06 (dd, 1H, $J = 10,8$ y 5,4 Hz), 4,59 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H, $J = 8,7$ y 2,5 Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); MS m/z 395,2 (M+H).

Etapas 4

Éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico

A una mezcla bien agitada del compuesto del título (148 mg, 0,38 mmol) de la etapa previa (parcialmente disuelto) y trietilamina (0,1 ml, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metanosulfonilo (40 μl , 0,05 mmol). La reacción se agitó seguidamente durante 1 h antes de inactivar con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (con la adición de 20 ml de cloruro de metileno). La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 5

El procedimiento general es como sigue: Una mezcla de reacción que consistía en éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico de la etapa previa (0,03 mmol, 14,2 mg) y una amina apropiada (0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó en un vial de 2 dracmas a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se disolvió en 1,8 ml de DMSO y se filtró a través de un dispositivo 0,45 MM Nylon Acrodisc en viales de HPLC de 12 x 32 mm para una purificación.

En los Ejemplos 20-39 los compuestos del título se prepararon usando el procedimiento general del Ejemplo 19, Etapa 5, con una purificación usando una columna preparatoria de HPLC y todo con Waters Symmetry (C18, 5 µM, flujo 20 ml/min, 0,1% TFA/CH₃CN). El material de partida es indicado para cada ejemplo:

Ejemplo 20

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(3-metil-isoxazol-4-il)-amina

Material de partida: 3-metil-4-amino-isoxazol. TR = 3,92 minutos. MS m/z 474,2.

Ejemplo 21

(7R,9aS)-trans-[6-(6-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-tiazol-2-il-amina

Material de partida: 2-amino-tiazol. TR = 4,5. MS m/z 476,2.

Ejemplo 22

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(3-metil-isoxazol-5-il)-amina

Material de partida: 3-metil-5-amino-isoxazol. TR = 4,16 minutos. MS m/z 474,2.

Ejemplo 23

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(3-metil-piridin-4-il)-amina

Material de partida: 3-metil-4-amino-piridina. TR = 3,90 minutos. MS m/z 474,3.

Ejemplo 24

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina

Material de partida: 5-metil-3-amino-pirazol. TR = 3,85 minutos. MS m/z 473,3.

Ejemplo 25

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(5-metil-piridin-2-il)-amina

Material de partida: 5-metil-2-amino-piridina. TR = 4,18 minutos. MS m/z 484,3.

tal, nicotina y benzodiazepinas), cefaleas en racimos, migraña, dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-convulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la memoria (por ejemplo, demencia, trastornos amnésicos, declive cognoscitivo relacionado con la edad (ARCD)), enfermedades de Parkinson (por ejemplo, demencia en enfermedad de Parkinson, parkinsonismo de inducción neuroléptica y disquinesias tardías), trastornos endocrinos (por ejemplo, hiperprolactinemia), vasoespasma (particularmente en la vasculatura cerebral), ataxia cerebelar, trastornos del tracto gastrointestinal (que incluyen cambios en la movilidad y secreción) síntomas negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontencia por estrés, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer (por ejemplo, carcinoma de células de pulmón pequeñas), hemicrania paroxismal crónica y cefalea (asociada con trastornos vasculares).

Los inhibidores de la reabsorción de serotonina (5-HT), preferentemente la sertralina, exhiben una actividad positiva contra la depresión; dependencia de sustancias químicas; trastornos de ansiedad incluido el trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizado, agorafobia, fobias simples, fobia social y trastorno de estrés post-traumático; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de la personalidad de evitación y eyaculación precoz en mamíferos, incluidos seres humanos, debidos en parte a su capacidad de bloquear la reabsorción sinaptosomal de serotonina.

La sertralina, (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina, tiene la fórmula química $C_{17}H_{17}NC_{12}$; su síntesis es descrita en la patente de EE.UU. 4.536.518 incorporada como referencia a la presente memoria descriptiva. El hidrocloreuro de sertralina es útil como un agente antidepresivo y anorético, y es útil también en el tratamiento de la depresión, dependencias químicas, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias, trastornos de pánico, trastorno de estrés post-traumático y eyaculación precoz.

La actividad de la combinación activa como antidepresivos y propiedades farmacológicas relacionadas puede ser determinada mediante los métodos (1)-(4) siguientes, que son descritos por Koe, B. et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 226 (3), 686-700 (1983). Específicamente, la actividad puede ser determinada estudiando (1) su capacidad de afectar a los esfuerzos de ratones para escapar en un depósito de nabo (ensayo de "comportamiento desesperado" en ratones Porsolt), (2) su capacidad para potenciar los síntomas de comportamiento inducidos por 5-hidroxitriptófano en ratones in vivo, (3) su capacidad para antagonizar la actividad de agotamiento de serotonina de hidrocloreuro de p-cloranfetamina en cerebro de rata in vivo, y (4) su capacidad para bloquear la absorción de serotonina, norepinefrina y dopamina por células de cerebro de rata sinaptosomal in vitro. La capacidad de la combinación activa para contrarrestar la hipotermia de reserpina en ratones in vivo puede ser determinada según los métodos descritos en la patente de EE.UU. 4.029.731.

El compuesto de la invención puede ser administrado solo o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o materiales de carga, soluciones acuosas esterilizadas

y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la presente invención pueden ser entonces fácilmente administradas en una velocidad de formas de dosificación como comprimidos, polvos, pastillas, preparaciones líquidas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente ingredientes adicionales como sabores, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, el compuesto de la invención puede ser formulado para una administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdermal (por ejemplo, parches) o rectal o en una forma adecuada para una administración por inhalación o insuflación.

Para una administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa); materiales de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril-sulfato de sodio. Los comprimidos pueden ser revestidos mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para una administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden ser presentadas en forma de un producto seco para ser constituido con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden ser preparadas por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes suspensores (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil-celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para una administración bucal, la composición puede adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de una manera convencional.

El compuesto de la invención puede ser formulado para una administración parenteral por inyección, que incluye el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para ser reconstituido con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua esterilizada exenta de pirógenos, antes de ser usado.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona composiciones de una materia adecuada para una administración a un paciente humano en forma de una solución (por ejemplo, inyectable o por vía intranasal), que comprende un complejo de inclusión de una sal de los compuestos de la invención en un material como ciclodextrina. Ventajosamente, en una realización

preferida, dicho complejo de inclusión proporciona una cantidad de compuesto de al menos 2,5 mgA/ml cuando la cantidad de compuesto proporcionado por dicho complejo es medida en una concentración en ciclodextrina de 40% p/v en agua. El complejo de inclusión del compuesto en ciclodextrina puede ser aislado primero por secado, habitualmente por liofilización. El complejo de inclusión seco aislado puede ser almacenado a temperatura ambiente durante períodos hasta dos años y más, y ser reconstituido en forma de una solución del producto en la medida necesaria. Cuando se requiera una solución del producto, puede ser preparada disolviendo el complejo de inclusión aislado en agua (u otro medio acuoso) en una cantidad suficiente para generar una solución de la resistencia requerida para una administración oral o parenteral a los pacientes. Si la vía de administración escogida es la administración parenteral, se prefiere una inyección intramuscular. Los compuestos pueden ser formulados para formas de dosificación de suministro rápido (fddf), que están diseñados para liberar el ingrediente activo en la cavidad oral. Estas han sido formuladas a menudo usando matrices basadas en gelatina rápidamente solubles. Estas formas de dosificación son bien conocidas y pueden ser usadas para suministrar una amplia gama de fármacos. Las formas de dosificación de dispersión más rápidas utilizan gelatina como un vehículo o un agente formador de estructuras. Normalmente, la gelatina es usada para proporcionar una resistencia suficiente a la forma de dosificación para evitar la rotura durante la retirada del envase, pero una vez colocada en la boca, la gelatina permite una disolución inmediata de la forma de dosificación. Alternativamente, son usados diversos almidones para el mismo efecto.

El compuesto de la invención puede ser formulado también en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases convencionales para supositorios como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para una administración intranasal o administración por inhalación, el compuesto de la invención es convenientemente suministrado en la forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador por bombeo que es apretado o bombeado por el paciente o en forma de una presentación de pulverización por aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (preparados, por ejemplo, a partir de gelatina) para ser usados en un inhalador o insuflador pueden ser formuladas para que contengan una mezcla de polvos de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada como lactosa o almidón. (Otras formulaciones que es necesario añadir son: IM y FDDF de disolución rápida).

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para una administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de los estados anteriormente citados (por ejemplo, depresión) es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg

del ingrediente activo por dosis unitaria que podría ser administrada, por ejemplo, una a cuatro veces al día.

Las formulaciones en aerosoles para el tratamiento de los estados anteriormente citados (Por ejemplo, migraña) en el ser humano adulto medio son preferentemente dispuestas de forma que cada dosis medida o "golpe" de aerosol contenga aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10 mg. La administración puede ser varias al día, por ejemplo, 2, 3, 4 ó 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

En relación con el uso del compuesto de la invención con un inhibidor de la reabsorción de 5-HT, preferentemente sertralina, para el tratamiento de sujetos que posean cualquiera de los estados anteriores, debe apreciarse que estos pueden ser administrados solos o bien en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías previamente indicadas, y que esta administración se puede llevar a cabo en dosis tanto únicas como múltiples. Más particularmente, la combinación activa puede ser administrada en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden ser combinadas con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Estos vehículos incluyen diluyentes sólidos o materiales de carga, medios acuosos esterilizados y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además de ello, estas formulaciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente edulcoradas y/o adicionadas con sabores por medio de diversos agentes del tipo comúnmente empleado para estos fines. En general, los compuestos de fórmula I están presentes en estas formas de dosificación a niveles de concentraciones que varían en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para proporcionar la dosificación unitaria deseada y un inhibidor de la reabsorción de 5-HT, preferentemente sertralina, está presente en estas formas de dosificación a niveles de concentraciones que varían en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para proporcionar la dosificación unitaria deseada.

Una dosis diaria propuesta del compuesto de la invención en la formación de combinación (una formulación que contiene el compuesto de la invención y un inhibidor de la reabsorción de 5-HT) para una administración oral, parenteral, rectal o bucal al ser humano adulto medio para el tratamiento de los estados anteriormente citados es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg del ingrediente activo de fórmula I por dosis unitaria que podría ser administrada, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

Una dosis diaria propuesta de inhibidor de la reabsorción de 5-HT, preferentemente sertralina, en la formulación de combinación para una administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de los estados anteriormente citados es de aproximada-

mente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg del inhibidor de la reabsorción de 5-HT por dosis unitaria que podría ser administrada, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

5 Una relación de dosis preferida de sertralina a un compuesto activo de esta invención en la formulación de combinación para una administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de los estados anteriormente citados es de aproximadamente 0,00005 a aproximadamente 20.000; preferentemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2000.

10 Las formulaciones de combinaciones en aerosol para el tratamiento de los estados anteriormente citados en un ser humano adulto medio son dispuestas preferentemente de forma que cada dosis medida o "golpe" de aerosol contenga de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto activo de esta invención, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de este compuesto. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 ó 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

15 Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de los estados anteriormente citados en un ser humano adulto medio se disponen preferentemente de forma que cada dosis medida o "golpe" de aerosol contenga de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2000 mg de un inhibidor de la reabsorción de 5-HT, preferentemente sertralina, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de sertralina. La administración puede ser varias veces
20 al día, por ejemplo, 2, 3, 4 ó 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Como se indicó previamente, un inhibidor de la reabsorción de 5-HT, preferentemente sertralina, en combinación con los compuestos de fórmula I es fácilmente adaptado para un uso terapéutico como agentes antidepresivos. En general, estas composiciones antidepresivas que contienen un inhibidor de la reabsorción de 5-HT, preferentemente sertralina, y un compuesto de
25 fórmula I, son normalmente administradas en dosificaciones que varían en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 100 mg por kg de peso corporal por día de un inhibidor de la reabsorción de 5-HT, preferentemente sertralina, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal por día de sertralina; con aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día de un compuesto de fórmula I, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso
30 corporal por día de un compuesto de fórmula I, aunque se producirán necesariamente variaciones dependiendo de las condiciones del sujeto que esté siendo tratado y de la vía de administración particular escogida.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de diversos compuestos de la presente
35 invención. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN están expresados en partes por millón y con referencia a la señal de cierre de deuterio del disolvente de muestra (deuterocloroformo, salvo que se especifique otra cosa). Las rotaciones específicas se midieron a temperatura ambiente usando la línea D de sodio (589 nm). Se utilizaron reactivos comerciales sin purifica-

ción adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. Cromatografía se refiere a una cromatografía de columna realizada usando gel de sílice de malla 47-61 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía rápida). Temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno por motivos de conveniencia y para hacer máximo los rendimientos. Concentración a presión reducida quiere decir que se usó un evaporador rotatorio. Los ejemplos son solamente ilustrativos; no deben concebirse como una limitación del alcance, características generales y variaciones de la invención.

Ejemplo 1

10 (7R,9aS)-trans-ciclohexil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]piridin-2-ilmetil}-amina

Etapas 1

(7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol

15 Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (5,42 g, 26,2 mmol), 1,8-diazobiciclo[5.4.0]-undec-7-eno (12,9 ml, 85 mmol) y 3-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol (5,54 g, 32,3 mmol) en piridina (16 ml) y seguidamente se calentó (110°C) con agitación durante 18 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (250 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se volvió a extraer con tres partes de 100
20 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío hasta dar un sólido amorfo (4,88 g). Una cromatografía rápida de la muestra completa (gel de sílice, malla de 47-61 micrómetros; elución con metanol/cloruro de metileno = 6,94 en volumen) proporcionó el compuesto del título (3,46 g, 43% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo. MS m/z 306 (M+1).

Etapas 2

Éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]piridin-2-carboxílico

A una solución del compuesto del título de la Etapa previa (3,05 g, 10,0 mmol), 6-metil-2-hidroxicicolinato (1,91 g, 12,5 mmol), azodicarboxilato de dietilo (1,1 ml, 12,0 mmol) y trifenilfosfina (3,14 g, 12,0 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (35 ml). La solución se calentó (50°C) y se agitó durante 18 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (100 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se volvió a extraer seguidamente con tres partes de 50 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron a su vez secuencialmente con hidróxido de sodio
35 acuoso 1 N y bicarbonato de sodio acuoso al 10%. La fase orgánica combinada se secó (sulfato de sodio anhidro) y el disolvente se separó a vacío, produciendo un sólido pegajoso. Una cromatografía rápida de la muestra proporcionó el compuesto del título (2,14 g, 48% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 1,18-1,78 (m, 3H), 1,90-

Ejemplo 26

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(1H-pirazol-3-il)-amina

Material de partida: 3-amino-pirazol. TR = 3,35 minutos. MS m/z 459,2.

Ejemplo 27

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(6-metil-piridin-2-il)-amina

Material de partida: 6-metil-amino-piridina. TR = 3,86 minutos. MS m/z 484,3.

Ejemplo 28

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piridin-2-il)-amina

Material de partida: 2-amino-piridina. TR = 3,84 minutos. MS m/z 470,2.

Ejemplo 29

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclopropilmetil-amina

Material de partida: ciclopropil-etilamina. TR = 3,86 minutos. MS m/z 447,3.

Ejemplo 30

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-morfolin-4-iletíl)-amina

Material de partida: 2-(4-morfolino)-etilamina. TR = 3,98 minutos. MS m/z 506,3.

Ejemplo 31

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirimidin-4-il)-amina

Material de partida: 4-aminopirimidina. TR = 3,66 minutos. MS m/z 471,2.

Ejemplo 32

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclopropilamina

Material de partida: ciclopropilamina. TR = 3,88 minutos. MS m/z 433,2.

Ejemplo 33

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina

Material de partida: 6-metoxi-2-amino-piridina. TR = 3,99 minutos. MS m/z 500,3.

Ejemplo 34

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-pirrolidin-1-iletíl)-amina

Material de partida: 1-(2-pirrolidino)etilamina. TR = 3,89 minutos. MS m/z 490,3.

Ejemplo 35

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(4-metil-[1.4]diazepan-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1.2-a]pirazina

Material de partida: 1-metilhomopiperazina. TR = 3,88 minutos. MS m/z 490,3.

5

Ejemplo 36

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1.2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)amina

Material de partida: 2-(aminometil)-tetrahidrofurano. TR = 3,89 minutos. MS m/z 477,2.

Ejemplo 37

10

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1.2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(1-fenil-etil)-amina

Material de partida: 1-fenil-etil-amina. MS m/z 498,1 (M+1).

Ejemplo 38

15

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1.2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piridin-3-ilmetilamina

Material de partida: 3-piridil-metilamina. MS m/z 485,1 (M+1).

Ejemplo 39

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1.2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piridin-3-ilamina

20

Material de partida: 3-piridil-metilamina: columna de HPLC prep. MS m/z 471,1 (M+1).

Ejemplo 40

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-otachiro-pirido-[1.2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-tiazol-2-ilamina

Etapas 1

25

(7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1.2-a]pirazin-7-il]metanol

Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (5,42 g, 26,2 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (12,9 ml, 85 mmol) y 3-cloro-benzo[d]isoxazol (5,54 g, 32,3 mmol) en piridina (16 ml) y seguidamente se calentó (110°C) con agitación durante 18 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (250 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa seguidamente se volvió a extraer con tres porciones de 100 ml de cloruro de metileno de nueva aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío hasta dar un sólido amorfo (4,88 g). Una cromatografía rápida de la muestra completa (gel de sílice) mallas de 47-61 micrómetros; elución con metanol/cloruro de metileno = 6,94 en volumen) proporcionó el compuesto del título (3,46 g, 43% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo. MS m/z 306 (M+1).

35

Etapas 2

Éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1.2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridino-2-carboxílico

A una solución del compuesto del título de la etapa previa (4,07 g, 14,18 mmol), 6-metil-2-hidroxipicolinato (3,25 g, 21,3 mmol), azodicarboxilato de dietilo (2,7 ml, 17,0 mmol) y trifetilfosfina (4,46 g, 17,0 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (50 ml). La solución se calentó (50°C) y se agitó durante 18 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (100 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se extrajo a continuación nuevamente con tres partes de 50 ml de cloruro de metileno de nueva aportación. Los extractos orgánicos se extrajeron a su vez secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1 N y bicarbonato de sodio acuoso al 10%. La fase orgánica separada se secó (sulfato de sodio anhidro) y el disolvente se separó a vacío. Una cromatografía rápida de la muestra proporcionó el compuesto del título (3,39 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,21-1,29 (m, 1H), 1,40-1,79 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,80-3,02 (m, 2H), 3,20-3,45 (m, 1H), 3,87 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,92 (s, 3H), 3,97 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,16-4,29 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H, $J = 7,1$ y $2,5$ Hz), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 3H). C^{13} RMN 52,9, 60,9, 110,8, 115,5, 119,2, 121,9, 122,9, 130,1, 139,4, 145,5, 164,3.

Etapas 3

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol

A una solución parcial enfriada en un baño con hielo y b agitada del compuesto del título de la etapa previa (2,76 g, 6,54 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota una solución 1 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio-aluminio (7,0 ml, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora antes de inactivar mediante la adición cuidadosa gota a gota (a 0°C) de un total de 1 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y seguidamente se filtró a través de celite. La separación del disolvente a vacío proporcionó un aceite. Una cromatografía rápida de la muestra proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,05 g; 50% de rendimiento). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,15-1,25 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 1H), 1,80-2,05 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,13-3,15 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 2H), 3,87 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 3,98 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 4,62 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 6,59 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,65 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); C^{13} RMN 26,6, 58,5, 60,6, 64,1, 109,5, 110,8, 113,1, 122,1, 122,7, 129,9, 139,6, 164,2.

Etapas 4

Éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico

A una mezcla bien agitada del compuesto del título (2,05 g, 5,2 mmol) de la etapa previa (parcialmente disuelto) y trietilamina (1,09 ml) 7,90 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,45 ml, 5,7 mmol). La reacción se agi-

tó durante 3 h a temperatura ambiente antes de inactivar con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (con la adición de 20 ml de cloruro de metileno). La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (2,21 g, 90%). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 5,15 ppm.

Etapas 5

Procedimiento general

Una mezcla de reacción que consistía en el compuesto del título de mesilato de la etapa previa (0,03 mmol, 14,2 mg) y una amina apropiada (0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó en un vial de 2 dracmas a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se disolvió en 1,8 ml de DMSO y se filtró a través de un dispositivo 0,45 MM Nylon Acrodisc en viales de HPLC de 12 x 32 mm para una purificación.

En los Ejemplos 41-52 los compuestos del título se prepararon usando el procedimiento general del Ejemplo 40, Etapa 5, con Waters Symmetry (C_{18} , μM , 30x150, flujo 20 ml /minuto, 0,1% de TFA/ CHCN). El material de partida es indicado para cada ejemplo:

Ejemplo 41

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-tiazol-2-ilamina

Material de partida: 2-amino-tiazol y el mesilato de la Etapa 4. TR = 8,50 minutos. MS m/z 476,2.

Ejemplo 42

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(3-metil-piridin-4-il)amina

Material de partida: 4-amino-piridina. TR = 8,58 minutos. MS m/z 484,3.

Ejemplo 43

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina

Material de partida: 5-metil-2-amino-pirazol. TR = 8,56 minutos. MS m/z 473,3.

Ejemplo 44

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(5-metil-piridin-2-il)-amina

Material de partida: 5-metil-2-amino-piridina. TR = 8,66 minutos. MS m/z 484,3.

Ejemplo 45

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(1H-pirazol-3-il)-amina

Material de partida: 3-amino-pirazol. TR = 8,60 minutos. MS m/z 459,2.

Ejemplo 46

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(6-metil-piridin-2-il)-amina

Material de partida: 6-metil-2-aminopiridina. TR = 8,75 minutos. MS m/z 484,3.

5

Ejemplo 47

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-piridin-2-ilamina

Material de partida: 2-aminopiridina. TR = 8,50 minutos. MS m/z 470,2.

Ejemplo 48

10

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]ciclopropilmetilamina

Material de partida: aminometil-ciclopropano. TR = 8,65 minutos. MS m/z 447,3.

Ejemplo 49

15

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-morfolin-4-iletíl)-amina

Material de partida: 2-(4-morfolino)etilamina. TR = 8,17 minutos. MS m/z 506,3.

Ejemplo 50

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-pirimidin-4-ilamina

20

Material de partida: 4-amino-pirazina. TR = 8,40 minutos. MS m/z 471,2.

Ejemplo 51

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina

Material de partida: 6-metoxi-3-amino-piridina. TR = 8,88 minutos. MS m/z 500,3.

25

Ejemplo 52

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-pirrolidin-1-iletíl)-amina

Material de partida: 2-pirrolidino-etilamina. TR = 8,16 minutos. MS m/z 490,3.

Ejemplo 53

30

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dietilamina

Etapas 1

Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (5,42 g, 26,2 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (12,9 ml, 85 mmol) y 3-cloro-benzo[d]isoxazol (5,54 mg, 32,3 mmol) en piridina (16 ml) y seguidamente se calentó (110°C) con agitación durante 18 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (250 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se volvió a extraer seguidamente con tres partes de 100 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se

35

secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío hasta dar un sólido amorfo (4,88 g). Una cromatografía rápida de la muestra completa (gel de sílice, malla de 47-61 micrómetros; elución con metanol/cloruro de metileno = 6,94 en volumen) proporcionó (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (3,46 g, 43% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo. MS m/z 306 (M+1).

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (0,28 g, 1,7 mmol) en 3 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,36 ml (3,46 mmol) de dietilamina seguida de 240 mg (1,73 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 290 mg (85% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dietilamina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,01-1,15 (m, 6H), 2,35-2,50 (m, 4H), 3,45-3,65 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 199,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (336 mg, 1,17 mmol) se añaden 6 ml de tetrahydrofurano y seguidamente 1,46 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dietilamina (290 mg, 1,46 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, 98 mg (22% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 11,8, 27,2, 29,2, 36,3, 46,6, 48,5, 53,9, 54,2, 54,4, 59,0, 6,4, 68,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,7, 129,7, 40,0, 146,9, 161,3, 163,3, 164,2. MS m/z 405,4 (M+1).

Ejemplo 54

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,0 g, 6,2 mmol) en 10 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,03 ml (12,4 mmol) de (S)-3-hidroxi-pirrolidina seguida de 858 mg (6,2 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 20 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 900 mg (68% de rendimiento) de (S)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 35,1, 52,5, 56,7, 63,0, 71,4, 124,2, 133,4, 139,6, 149,9, 150,4; MS 213,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (193 mg, 0,67 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,66 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (S)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol

(140 mg, 0,66 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, 52 mg (17% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1, 29,1, 35,1, 48,4, 52,4, 53,9, 54,4, 56,9, 59,0, 60,3, 62,8, 68,9, 71,3, 110,7, 111,0, 116,3, 122,3, 122,5, 126,9, 129,7, 139,9, 146,8, 161,2, 163,4, 164,1, MS m/z 464,5 (M+1).

Ejemplo 55

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

10 A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,0 g, 6,3 mmol) en 10 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,05 ml (12,6 mmol) de (R)-3-hidroxi-pirrolidina seguida de 858 mg (6,2 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 20 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 1,03 g (75% de rendimiento) de (R)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 35,1, 52,5, 56,7, 63,0, 71,4, 124,2, 133,4, 139,6, 149,9, 150,4; MS 213,2 (M+H).

20 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (189 g, 0,66 mmol) preparado en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguido de 0,65 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (R)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (138 mg, 0,65 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 40 mg del compuesto del título (13% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1, 29,1, 35,1, 48,4, 52,4, 53,9, 54,4, 56,9, 59,0, 60,3, 62,8, 68,9, 71,3, 110,7, 111,0, 116,3, 122,3, 122,5, 126,9, 129,7, 139,9, 146,8, 161,2, 163,4, 164,1. MS m/z 464,5 (M+1).

Ejemplo 56

(7S,9aS)-cis-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

30 A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (0,34 g, 2,1 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 389 mg (4,14 mmol) de hidrocloruro de azetidina seguidos de 572 mg (4,14 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 200 mg (53% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)azetidina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 2,06-2,14 (m, 2H), 3,23 (t,

4H, J = 7,0 Hz), 3,55 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz); MS 183,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (255 mg, 0,88 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,10 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-azetidina (200 mg, 1,10 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 157 mg del compuesto del título (41% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 17,7, 25,0, 25,2, 33,5, 48,4, 53,8, 54,4, 55,1, 56,7, 60,6, 60,7, 66,9, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 126,4, 129,6, 139,5, 146,7, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 434,5 (M+1).

Ejemplo 57

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (384 mg, 2,37 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,51 ml (4,74 mmol) de 1-metil-2-metoxietilamina seguidos de 328 mg (2,37 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 395 mg (78% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 2,25 (s, 3H), 2,59 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 1,6 Hz); MS 215,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (344 mg, 1,20 mmol) preparado como en la Etapa 1 del ejemplo 53 se añaden 8 ml de tetrahydrofurano seguido de 1,5 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina (325 mg, 1,50 mmol). La reacción se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 308 mg del compuesto del título (55% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,2, 36,3, 39,2, 42,6, 48,5, 53,9, 54,4, 56,2, 58,9, 59,0, 59,1, 59,3, 60,4, 68,9, 70,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 126,8, 129,7, 140,2, 147,2, 161,3, 163,5, 164,2; MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 58

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclopentil-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (318 mg, 1,96 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 395 mg (3,92 mmol) de N-metilciclopentilamina seguidos de 270 mg (1,96 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 340 mg (77% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,40-1,90 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); MS 225,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (350 mg, 1,21 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 8 ml de tetrahydrofurano seguido de 1,52 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina (340 mg, 1,52 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 271 mg del compuesto del título (47% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 24,5, 27,2, 29,2, 30,6, 36,6, 39,9, 48,5, 53,9, 54,4, 57,3, 59,0, 60,4, 66,6, 66,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,3, 129,7, 140,2, 147,1, 161,2, 153,3, 164,1. MS m/z 476,5 (M+1).

Ejemplo 59

(7R,9aS)-trans-N-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-N,N'-dimetiletano-1,2-diamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (586 mg, 3,62 mmol) en 8 ml de acetonitrilo seco se añaden 756 mg (7,24 mmol) de N,N'-dimetiletildiamina seguidos de 500 mg (3,62 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 400 mg (52% de rendimiento) de N-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 2,18 (s, 3H), 2,31 (brs, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,61 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,47 (s, 2H), 7,28 (d, 1H, $J = 7,9$ y $2,5$ Hz), 8,31 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz); MS 214,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (223 mg, 0,95 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se le añaden 6 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,19 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade N-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (253 mg, 1,19 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para pro-

porcionar 25 mg del compuesto del título (5% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 2,8, 27,1, 29,2, 31,8, 35,3, 36,3, 41,7, 48,2, 48,5, 53,9, 54,4, 54,9, 59,0, 59,4, 60,4, 68,9, 110,7, 111,1, 116,4, 122,3, 122,4, 126,8, 129,7, 140,1, 147,0, 161,3, 163,5, 164,1. MS m/z 465,5 (M+1).

5

Ejemplo 60

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (352 mg, 2,17 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,4 ml (4,34 mmol) de 2-metil-aziridina seguidos de 300 mg (2,17 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 60°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 66 mg (17% de rendimiento) de 2-cloro-5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,15 (d, 3H, J = 5,4 Hz), 1,34 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 1,47-1,55 (m, 2H), 3,35 (abq, 2H, J = 5,8 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 1,7 Hz); MS 183,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (83 mg, 0,29 mmol) preparado como en la Etapa 1 del ejemplo 53 se le añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,36 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridina (66 mg, 0,36 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 20 mg del compuesto del título (16% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 18,5, 27,1, 29,1, 35,0, 35,2, 36,3, 48,4, 53,9, 54,4, 59,0, 60,4, 61,6, 68,8, 110,7, 111,0, 116,3, 122,3, 122,4, 127,9, 139,0, 146,0, 161,2, 163,3, 164,1. MS m/z 434,4 (M+1).

Ejemplo 61

(7R,9aS)-trans-7-(5-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (419 mg, 2,59 mmol) en 5 ml de acetonitrilo seco se añaden 512 mg (5,18 mmol) de azacicloheptano seguidos de 358 mg (2,59 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 340 mg (59% de rendimiento) de 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)azepano. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,40-1,70 (m, 8H), 2,50-2,65 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 225,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (284 mg, 0,99 mmol) preparado como en la Etapa 1 del ejemplo 53 se añaden 6 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,24 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-azepano (278 mg, 1,24 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 37 mg del compuesto del título (8% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,1, 27,2, 28,1, 29,2, 36,3, 48,5, 53,9, 54,4, 55,5, 59,0, 59,4, 60,3, 68,9, 110,6, 110,9, 116,3, 122,4, 122,5, 127,8, 129,7, 139,9, 146,8, 161,3, 163,3, 164,2. MS m/z 476,5 (M+1).

Ejemplo 62

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (369 mg, 2,28 mmol) en 5 ml de acetonitrilo seco se añaden 521 mg (4,52 mmol) de (S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidinona seguidos de 314 mg (2,28 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 55°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 450 mg (82% de rendimiento) de 2-cloro-5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 3,35 (s, 2H), 7,28 (d, 1H < J = 7,9 Hz), 7,40-7,50 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 241,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (287 mg, 1,0 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 6 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,25 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 5°C y se añade 2-cloro-5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina (300 mg, 1,25 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 177 mg del compuesto del título (36% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 22,8, 27,1, 28,5, 29,2, 36,3, 48,5, 53,9, 54,4, 56,1, 59,0, 59,3, 60,3, 62,9, 68,8, 76,6, 110,6, 110,8, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 140,2, 146,9, 161,2, 163,3, 164,2. MS m/z 492,5 (M+1).

Ejemplo 63

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il)-4-tolil-piridin-3-ilmetil]-terc-butil-amina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (537 mg, 3,31 mmol) en 7 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,7 ml (6,62 mmol) de terc-butilamina seguidos de 457 mg (3,31 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla

de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 387 mg (59% de rendimiento) de terc-butil-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,16 (s, 9H), 1,60-1,80 (brs, 1H), 3,72 (s, 2H), 7,26 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 2,5 Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); MS 199,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (222 mg, 0,77 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 4 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,96 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade terc-butil-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina (190 mg, 0,96 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 150 mg del compuesto del título (43% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,2, 29,3, 36,3, 44,1, 48,5, 51,1, 53,9, 54,4, 59,0, 60,3, 68,8, 110,6, 110,9, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,5, 146,3, 161,2, 163,3, 164,2. MS m/z 450,5 (M+1).

Ejemplo 64

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-terc-butil-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (570 mg, 3,52 mmol) en 7 ml de acetinitrilo seco se añaden 608 mg (7,04 mmol) de N-metil-t-butilamina seguidos de 486 mg (3,52 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 420 mg (56% de rendimiento) de N-metil-terc-butil(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,14 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 7,26 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); MS 213,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (226 mg, 0,79 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 4 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,98 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade N-metil-terc-butil-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina (206 mg, 0,98 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 111 mg del compuesto del título (30% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 26,4, 27,1, 29,2, 34,5, 36,3, 48,5, 52,0, 53,9, 54,4, 59,0, 60,4, 68,8, 110,7, 110,9, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,8, 146,6, 161,2, 163,2, 164,1. MS m/z 464,5 (M+1).

Ejemplo 65

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-tiazolidin-3-ilmetil-piperidin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (500 mg, 3,08 mmol) en 4 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 0,42 ml (6,17 mmol) de tiazolidina seguidos de 852 mg (6,17 mmol) de car-
bonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de
reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre
sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cro-
matografía sobre gel de sílice para proporcionar 275 mg (42% de rendimiento) de 2-cloro-5-
tiazolidin-3-ilmetil-piridina. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 29,8, 53,6, 57,7, 60,3,
112,4, 124,4, 133,3, 139,6, 150,1; MS 215,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol
(134 mg, 0,47 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2 ml de tetrahidro-
furano seguidos de 0,58 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se
calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-tiazolidin-3-ilmetil-piridina (124 mg,
0,58 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se
extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el
sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 184 mg del
compuesto del título (84% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,1,
29,1, 29,7, 36,2, 48,4, 53,6, 53,9, 54,4, 57,5, 58,9, 60,1, 60,3, 68,9, 110,6, 111,2, 116,3, 122,3,
122,4, 126,9, 129,7, 139,9, 147,0, 161,2, 163,6, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 66

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (500 mg, 3,08 mmol) en 4 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 420 ml (6,17 mmol) de imidazol seguidos de 852 mg (6,17 mmol) de carbo-
nato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de
reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre
sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cro-
matografía sobre gel de sílice para proporcionar 410 mg (69% de rendimiento) de 2-cloro-5-
imidazol-1-ilmetil-piperidina. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 47,7, 119,2, 124,9,
130,6, 131,1, 137,5, 137,8, 148,6, 151,8; MS 194,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol
(237 mg, 0,83 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 4 ml de tetrahidro-
furano seguidos de 1,03 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se
calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-imidazol-1-ilmetil-piridina (200 mg,
1,03 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se
extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el

sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 229 mg del compuesto del título (62% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1, 29,0, 36,2, 48,0, 48,4, 53,8, 54,3, 58,9, 60,3, 69,1, 110,7, 111,8, 116,3, 119,0, 122,3, 122,5, 124,6, 129,7, 130,3, 137,3, 138,3, 146,1, 161,2, 164,1, 164,1. MS m/z 445,5 (M+1).

5

Ejemplo 67

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (500 mg, 3,08 mmol) en 8 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 384 mg (3,39 mmol) de N-metilciclohexilamina seguidos de 468 mg (3,39
10 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar,
la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y
se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se puri-
ficó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 700 mg (95% de rendimiento) de (6-
cloro-piperidin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$)
15 26,1, 26,6, 28,9, 37,7, 54,5, 62,8, 124,1, 135,1, 139,5, 149,9; MS 239,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol
(263 mg, 0,92 mmol) preparado en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 4 ml de tetrahydrofurano
seguidos de 1,15 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta
durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (274 mg,
20 1,15 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se
extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el
sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 203 mg del
compuesto del título (45% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 26,1,
26,5, 27,1, 28,7, 29,2, 36,3, 37,5, 48,5, 53,9, 54,4, 54,6, 59,0, 60,4, 62,5, 68,8, 110,7, 111,0,
25 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,9, 146,7, 161,3, 163,3, 164,1. MS m/z 490,6 (M+1).

Ejemplo 68

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dimetilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (509 mg, 3,14 mmol) en 7 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 3,14 ml (6,28 mmol) de una solución 2 M de dimetilamina en THF seguida
30 de 434 mg (3,14 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 55°C durante 20 h.
Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extra tres veces con
cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó
un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 194 mg (36% de
35 rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz,
 $CDCl_3$) 45,5, 60,7, 124,2, 133,6, 139,7, 150,2, 150,4; MS 173,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol
(430 mg, 1,50 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 10 ml de tetrahi-

drofurano seguido de 1,87 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina (320 mg, 1,87 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 270 mg del compuesto del título (43% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,2, 36,3, 45,2, 48,5, 53,9, 54,4, 59,0, 60,3, 60,9, 68,9, 110,7, 111,0, 116,4, 122,3, 122,5, 126,8, 128,7, 140,1, 147,2, 161,3, 163,5, 164,2. MS m/z 422,4 (M+1).

Ejemplo 69

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,0 g, 0,17 mmol) en 11 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,06 ml (12,3 mmol) de metiletilamina seguidos de 850 mg (6,17 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1,0 g (87% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,06 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,14 (s, 3H), 2,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,43 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,2 y 5,8 Hz); MS 187,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (460 mg, 1,60 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 10 ml de tetrahidrofurano seguidos de 2,0 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 400 mg del compuesto del título (57% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 12,5, 27,2, 29,2, 36,3, 41,5, 48,5, 51,1, 53,9, 54,4, 58,6, 59,0, 60,4, 68,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,0, 129,7, 140,1, 147,1, 161,3, 163,4, 164,2. MS m/z 436,5 (M+1).

Ejemplo 70

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,0 g, 6,17 mmol) en 11 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,30 ml (12,3 mmol) de 2-amino-1-metoxipropano seguido de 850 mg (6,17 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó

263 56

por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 640 mg (48% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxi-1-metiletil)-amina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 17,2, 48,0, 52,3, 59,1, 77,2, 124,1, 135,3, 138,9, 149,5, 150,1. MS 217,2 (M+H).

5 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (279 mg, 0,98 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 7 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,22 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxi-1-metil-etil)-amina (263 mg, 1,22 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se
10 concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 210 mg del compuesto del título (46% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 17,1, 27,2, 29,2, 36,3, 48,1, 48,5, 52,0, 53,9, 54,4, 59,0, 59,1, 60,4, 68,9, 110,7, 111,1, 116,4, 122,4, 122,5, 128,5, 129,7, 139,4, 146,5, 161,3, 163,4, 164,2. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 71

15 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (498 mg, 3,07 mmol) en 6 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 0,63 ml (6,14 mmol) de 2-metil-pirrolidinona seguidos de 424 mg (3,07
20 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extra tres veces con cloruro de metileno y se
seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó
por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 500 mg (78% de rendimiento) de 2-cloro-
5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,15 (d, 3H,
J = 5,8 Hz), 1,41-1,78 (m, 3h), 1,91-2,13 (m, 2H), 2,41-2,45 9m, 1H), 2,86 (t, 1H, J = 6,0 Hz),
25 3,16 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 3,96 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 7,1
Hz), 8,29 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 211,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-pirido-[1,2-a]pirazin-metanol
(177 mg, 0,62 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydro-
furano seguidos de 0,77 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se
30 calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina
(162 mg, 0,77 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua,
y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra
y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 235 mg
del compuesto del título (82% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$)
35 19,3, 21,6, 27,1, 29,2, 32,9, 36,3, 48,5, 53,9, 53,9, 54,4, 54,9, 59,0, 59,6, 60,3, 68,8, 110,7, 110,8,
116,3, 122,3, 122,4, 127,6, 129,7, 140,1, 146,8, 161,3, 163,2, 164,1. MS m/z 462,4 (M+1).

264 57

Ejemplo 72

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Etapas 1

5 Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (18,8 g, 90,7 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (43,4 ml, 290,2 mmol) y 3-cloro-benzo[b]isoxazol (13,9 g, 90,7 mmol) en piridina (60 ml) y seguidamente se calentó (95°C) con agitación durante 18 horas. Se añadieron agua (300 ml) y cloruro de metileno (200 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se volvió a extraer seguidamente con tres partes de 100 ml de cloruro de metileno de nueva aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío hasta dar un sólido amorfo. Una cromatografía rápida de la mezcla de reacción proporcionó (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (7,08 g, 27% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 26,5, 27,1, 34,5, 48,5, 53,9, 54,4, 58,4, 60,3, 67,8, 110,7, 116,3, 122,3, 122,5, 129,7, 161,2, 164,1; MS m/z 288,4 (M+1).

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (578 mg, 3,57 mmol) en 7 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,71 ml (7,14 mmol) de piperidina seguidos de 493 mg (3,57 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 581 mg (77% de rendimiento) de 2-cloro-5-piperidin-1-ilmetil-piridina. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 1,40-1,65 (m, 6H), 2,20-2,39 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 7,28(d, 1H, J= 7,9 Hz), 8,60-8,69 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 211,3 (M+H).

25 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (170 mg, 0,59 mmol) anteriormente preparado se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,74 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-piperidin-1-ilmetil-piridina (155 mg, 0,74 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 176 mg del compuesto del título (65% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 24,5, 25,0, 25,3, 26,1, 33,5, 48,4, 53,9, 54,4, 56,7, 60,5, 60,6, 66,9, 110,6, 110,7, 116,4, 122,4, 122,5, 126,5, 129,7, 140,1, 147,3, 161,3, 163,6, 164,1. MS m/z 462,5 (M+1).

35

Ejemplo 73

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dimetilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando 2-cloro-5-(clorometil)piridina. La reacción proporcionó 194 mg (36% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 45,5, 60,7, 124,2, 133,6, 139,7, 150,2, 150,4; MS 173,2 (M+H).

5 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (155 mg, 0,54 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,68 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina (115 mg, 0,68 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 151 mg del compuesto del título (66% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 25,0, 25,3, 33,5, 45,2, 48,5, 53,9, 54,4, 56,7, 60,6, 60,9, 67,0, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 126,6, 129,6, 140,0, 147,3, 161,3, 163,8, 164,1. MS m/z 422,5 (M+1).

15

Ejemplo 74

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando 2-cloro-5-piperidin-1-ilmetil-piridina. La reacción proporcionó 1,0 g (87% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,06 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,14 (s, 3H), 2,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,43 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,2 y 5,8 Hz); MS (187,2 (M+H).

20 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (146 mg, 0,51 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,64 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metilalilamina (118 mg, 0,64 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 4 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 112 mg del compuesto del título (50% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 12,5, 25,0, 25,3, 33,5, 41,5, 48,5, 51,1, 53,9, 54,4, 56,7, 58,6, 60,6, 67,0, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 126,9, 129,6, 140,0, 147,2, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 436,5 (M+1).

30

Ejemplo 75

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclopentil-metilamina

35

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando N-metilciclopentilamina. La reacción proporcionó 340 mg (77% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,40-1,90

(m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 225,3 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (147 mg, 0,51 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,64 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina (143 mg, 0,64 mmol). La reacción se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 150 mg del compuesto del título (62% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 24,5, 25,0, 25,3, 30,6, 33,5, 39,9, 48,4, 53,8, 54,4, 56,7, 57,3, 60,6, 66,6, 67,0, 110,6, 110,8, 116,4, 122,4, 122,5, 127,1, 129,6, 140,1, 147,2, 161,2, 163,5, 164,1. MS m/z 476,5 (M+1).

Ejemplo 76

(7S,9aS)-cis-[6-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando 1-metil-2-metoxietilamina. La reacción proporcionó 395 mg (78% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H¹ RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 2,25 (s, 3H), 2,59 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,27 (9d, 1H, J = 1,6 Hz); MS 215,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (152 mg, 0,53 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,66 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina (141 mg, 0,66 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 20 mg del compuesto del título (5% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 25,0, 25,3, 33,5, 42,5, 48,4, 53,8, 54,4, 56,2, 56,7, 59,0, 59,3, 60,6, 67,0, 70,8, 110,6, 110,9, 116,4, 129,6, 140,1, 147,3, 161,3, 163,8, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 77

(7S,9aS)-cis-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando hidrocloreuro de azetidina. La reacción proporcionó 200 mg (53% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-azetidina. H¹ RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 2,06-2,14 (m, 2H), 3,23 (t, 4H, J = 7,0 Hz), 3,55 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz); MS 183,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin]-metanol (151 mg, 0,53 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,66 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-azetidina (120 mg, 0,66 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 162 mg del compuesto del título (71% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 17,7, 25,0, 25,2, 33,5, 48,4, 53,8, 54,4, 55,1, 56,7, 60,6, 60,7, 66,9, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 126,4, 129,6, 139,5, 146,7, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 434,5 (M+1).

Ejemplo 78

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piperidin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Seguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando 2-metil-aziridina. La reacción proporcionó 66 mg (17% de rendimiento) de 2-cloro-5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 1,15 (d, 3H, J = 5,4 Hz), 1,34 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 1,47-1,55 (m, 2H), 3,35 (abq, 2H, J = 5,8 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,65 (dd, 1 H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,27 (d, 1 H, J = 1,7 Hz); MS 183,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (179 mg, 0,62 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,78 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridina (142 mg, 0,78 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 96 mg del compuesto del título (36% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 18,5, 25,0, 25,3, 33,5, 35,0, 35,2, 48,4, 53,8, 54,4, 56,7, 60,6, 61,7, 67,0, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,7, 129,6, 139,0, 146,1, 161,2, 163,6, 164,1. MS m/z 434,5 (M+1).

Ejemplo 79

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

Etapa 1: A una solución de 2-cloro-6-(bromometil)piridina (490 mg, 2,37 mmol) en 5 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,51 ml (4,74 mmol) de 2-metoxi-N-metiletilamina y 328 mg (2,37 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 478 mg (94% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃)

2,34 (s, 3h), 2,67 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,71 (s, 3H), 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60-7,64 (m, 1H); MS 215,2 (M+H).

Etapa 2: A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (171 mg, 0,60 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,74 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina (158 mg, 0,74 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 194 mg del compuesto del título (70% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,2, 36,4, 43,2, 48,5, 53,9, 54,4, 56,6, 59,0, 60,3, 63,7, 68,6, 70,9, 108,8, 110,6, 115,9, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,0, 156,8, 161,2, 163,4, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 80

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando 3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 584 mg (90% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 1,76-1,84 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, J = 10,1 y 5,4 Hz), 2,78 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,36-4,38 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (m, 1H); MS 213,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (194 mg, 0,68 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,85 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (180 mg, 0,85 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 38 mg del compuesto del título (11% de rendimiento). MS m/z 464,5 (M+1).

Ejemplo 81

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-dimetilamina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando dimetilamina. La reacción proporcionó 356 mg (81% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 2,30 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 11,9 Hz), y 7,61-7,65 (m, 1H); MS 171,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (207 mg, 0,72 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydro-

furano seguidos de 0,90 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina (153 mg, 0,90 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 258 mg del compuesto del título (85% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,3, 36,4, 45,8, 48,5, 53,9, 54,4, 59,0, 60,4, 65,6, 68,7, 108,9, 110,6, 115,8, 116,3, 12,3, 122,4, 129,7, 139,0, 156,7, 161,3, 163,5, 164,1. MS m/z 422,4 (M+1).

Ejemplo 82

(8R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando N-metilciclohexilamina. La reacción proporcionó 598 mg (99% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. H¹ RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 1,06-1,32 (m, 6H), 1,60-1,89 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,59-7,63 (m, 1H); MS 239,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (122 mg, 0,43 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,53 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (126 mg, 0,53 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 72 mg del compuesto del título (34% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 26,2, 26,5, 27,2, 29,0, 29,2, 36,4, 38,5, 48,5, 53,9, 54,4, 59,0, 59,4, 60,4, 62,9, 68,7, 108,5, 110,7, 115,4, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,1, 161,3, 163,4, 164,1. MS m/z 490,5 (M+1).

Ejemplo 83

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando N-metilciclohexilamina. La reacción proporcionó 598 mg (99% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. H¹ RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 1,06-1,32 (m, 6H), 1,60-1,89 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,59-7,63 (m, 1H); MS 239,3 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (122 mg, 0,43 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,53 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se

calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (126 mg, 0,53 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 80 mg del compuesto del título (38% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 14,3, 22,8, 25,0, 25,3, 26,1, 26,5, 29,0, 33,6, 38,4, 48,5, 53,9, 54,4, 56,8, 59,3, 60,6, 62,8, 66,9, 108,4, 110,6, 115,5, 116,4, 122,4, 129,6, 139,1, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 490,5 (M+1).

Ejemplo 84

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-dimetilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando dimetilamina. La reacción proporcionó 356 mg (81% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piperidin-2-ilmetil)-dimetilamina. H¹ RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 2,30 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 11,9 Hz), y 7,61-7,65 (m, 1H); MS 171,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (116 mg, 0,40 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,50 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina (85 mg, 0,50 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 67 mg del compuesto del título (40% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 25,0, 25,3, 33,6, 45,8, 48,4, 53,8, 54,4, 56,8, 60,7, 65,5, 66,9, 108,6, 110,7, 115,8, 116,4, 122,4, 129,6, 139,0, 156,9, 161,3, 163,8, 164,1. MS m/z 422,5 (M+1).

Ejemplo 85

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando 2-metoxi-N-metiletilamina. La reacción proporcionó 478 mg (94% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H¹ RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 2,34 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,71 (s, 3H), 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60-7,64 (m, 1H); MS 215,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (115 mg, 0,40 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,50 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina (107 mg, 0,50 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el

271 69

sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 124 mg del compuesto del título (67% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 25,0, 25,3, 33,6, 43,2, 48,5, 53,8, 54,4, 56,6, 56,8, 59,1, 60,6, 63,7, 66,8, 70,9, 108,6, 110,6, 115,8, 116,4, 122,4, 129,6, 139,0, 156,9, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

5

Ejemplo 86

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando (R)-3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 612 mg (93% de rendimiento) de (R)-1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,76-1,84 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, J = 10,1 y 5,4 Hz), 2,78 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,36-4,38 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (m, 1H); MS 213,2 (M+H).

15 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (182 mg, 0,63 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,79 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (R)-1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (168 mg, 0,79 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra
20 y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 43 mg del compuesto del título (15% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,2, 35,1, 36,3, 48,5, 52,8, 53,9, 54,4, 58,9, 60,4, 61,1, 62,9, 68,8, 71,3, 109,5, 110,7, 115,9, 116,3, 122,4, 122,5, 129,8, 139,2, 155,4, 161,2, 163,5, 164,2. MS 464,4 (M+H).

Ejemplo 87

25 (7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando (S)-3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 584 mg (90% de rendimiento) de (S)-1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,76-1,84 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, J = 10,1 y 5,4 Hz), 2,78 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,36-4,38 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (m, 1H); MS 213,2 (M+H).

35 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (186 mg, 0,65 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,81 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (S)-1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (172 mg, 0,81 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra

y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 38 mg del compuesto del título (13% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,2, 35,1, 36,3, 48,5, 52,7, 53,9, 54,4, 59,0, 60,4, 61,2, 63,1, 68,7, 71,4, 109,1, 110,7, 115,7, 116,3, 122,3, 122,5, 129,7, 139,1, 156,4, 161,2, 163,5, 164,1. MS 464,4 (M+H).

5

Ejemplo 88

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando N-metilciclohexilamina. La reacción proporcionó 700 mg (95% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 26,1, 26,6, 28,9, 37,7, 54,5, 62,8, 124,1, 135,1, 139,5, 149,9; MS 239,3 (M+H).

15 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (129 mg, 0,45 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,56 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (133 mg, 0,56 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 115 mg del compuesto del título (52% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 25,0, 25,3, 26,1, 26,5, 28,7, 33,5, 37,5, 48,4, 53,8, 54,4, 54,6, 56,7, 60,6, 62,4, 67,0, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,9, 129,6, 139,9, 146,9, 161,3, 163,6, 164,1. MS m/z 490,5 (M+1).

20

Ejemplo 89

25 (7S,9aS)-cis-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-(S)-3-ol

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando (S)-3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68% de rendimiento) de (S)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 35,1, 52,5, 56,7, 63,0, 71,4, 124,2, 133,4, 139,6, 149,9, 150,4; MS 213,2 (M+H).

30

35 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (196 mg, 0,68 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,85 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (S)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (180 mg, 0,85 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 37 mg del compuesto del título (12% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$)

25,0, 25,2, 33,4, 34,9, 48,4, 52,4, 53,8, 54,4, 56,7, 56,8, 60,6, 62,6, 67,1, 71,2, 110,6, 111,1, 116,4, 122,4, 125,8, 129,7, 140,0, 147,2, 161,3, 163,9, 164,1. MS m/z 464,4 (M+1).

Ejemplo 90

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-

5 octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina. H^1 RMN de diagnóstico(400 MHz, $CDCl_3$) 1,75-1,78 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 7,25 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

10 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (215 mg, 0,75 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,94 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina (184 mg, 0,94 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, 15 y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 223 mg del compuesto del título (67% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 23,6, 27,9, 29,2, 36,4, 48,5, 53,9, 54,2, 54,5, 57,4, 59,0, 60,4, 68,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,3, 122,5, 127,6, 129,7, 139,9, 146,9, 161,3, 163,4, y 164,2. MS m/z 448,1 (M+1)..

20

Ejemplo 91

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68%) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina. H^1 25 RMN de diagnóstico(400 MHz, $CDCl_3$) 1,75-1,78 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 7,25 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

A (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (215 mg, 0,75 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,94 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina (184 mg, 0,94 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, 30 y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 22 mg del compuesto del título (5% de rendimiento). H^1 RMN de diagnóstico(400 MHz, $CDCl_3$) 1,19 (1H, dq, J = 13,2 y 3,6 Hz), 1,39 (dq, 1H, J = 13,2 y 3,6 Hz), 1,71-2,0 (m, 8H), 2,16-2,21 (m, 35 3H), 2,49 (dt, 1H, J = 11,6 y 3,2 Hz), 2,61 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 2H), 3,10 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,29 (dt, 1H, J = 12,0 y 2,8 Hz), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,78 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,88 (d, 1H, J = 11,6), 4,06 (dd, 1H, J = 10,6 y 7,6 Hz), 4,22 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,2 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz),

7,20-7,23 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H, J = 8,4 y 2,0 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 9,2 y 3,6 Hz) y 8,03 (d, 1H, J = 2,0 Hz); MS m/z 466,3 (M+1).

Ejemplo 92

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-ol

A una mezcla bien agitada de (7R,9aS)-trans-[5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol (120 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 0,35 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metanosulfonilo (40 µl, 0,05 mmol). La reacción se agitó seguidamente durante 1 h antes de inactivar con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (con la adición de 20 ml de cloruro de metileno). La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla de reacción que consistía en éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico de la etapa previa y 4-hidroxipiperidina (15 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó en un vial de 2 dracmas a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar 20 mg (80%) del compuesto del título. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,2, 34,6, 36,3, 48,5, 50,9, 53,9, 54,4, 59,0, 59,6, 60,4, 68,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 129,7, 140,1, 147,2, 161,3, 163,4, 164,2. MS m/z 478,5 (M+1).

Ejemplo 93

(7S,9aS)-cis-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-(R)-3-ol

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando (R)-3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68% de rendimiento) de (R)-1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 35,1, 52,5, 56,7, 63,0, 71,4, 124,2, 133,4, 139,6, 149,9, 150,4; MS 213,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (176 mg, 0,61 mmol) preparado como en la Etapa 1 del ejemplo 72 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,77 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (R)-1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (163 mg, 0,77 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extra con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 27 mg del compuesto del título (10% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃)

25,0, 25,2, 33,4, 34,9, 48,4, 52,4, 53,8, 54,4, 56,7, 56,8, 60,6, 62,6, 67,1, 71,2, 110,6, 111,1, 116,4, 122,4, 125,8, 129,7, 140,0, 147,2, 161,3, 163,9, 164,1. MS m/z 464,4 (M+1).

Ejemplo 94

(7R,9aS)-trans-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando hidrocloreuro de azetidina. La reacción proporcionó 200 mg (53% de rendimiento) de 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-azetidina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 2,06-2,14 (m, 2H), 3,23 (t, 4H, $J = 7,0$ Hz), 3,55 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 2,5 Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); MS 183,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (95 mg, 0,31 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,39 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-azetidina (71 mg, 0,39 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 68 mg del compuesto del título (49% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 17,7, 27,1, 29,2, 36,3, 48,4, 53,9, 54,3, 55,0, 58,9, 60,3, 60,6, 68,8, 107,4, 107,7, 111,0, 111,4, 111,5, 116,6, 118,0, 118,3, 126,5, 139,6, 146,6, 157,1, 159,5, 160,6, 161,3, 163,3. MS m/z 452,4 (M+1).

Ejemplo 95

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-3-ilmetil}-dimetilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando dimetilamina. La reacción proporcionó 194 (36% de rendimiento) de 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-dimetilamina. ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 45,5, 60,7, 124,2, 133,6, 139,7, 150,2, 150,4; MS 173,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (78 mg, 0,25 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden 1,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,32 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-dimetilamina (54 mg, 0,32 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 35 mg del compuesto del título (32% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 27,1, 29,1, 36,3, 45,3, 48,4, 53,8, 54,3, 58,9, 60,3, 60,9, 68,9, 107,4, 107,7, 111,0, 111,4, 111,5, 116,5, 116,6, 118,1, 118,3, 126,9, 140,0, 147,1, 157,1, 159,5, 160,6, 161,3, 163,5. MS m/z 440,4 (M+1).

77C 69

Ejemplo 96

(7R,9aS)-trans-etil{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-3-ilmetil}-metilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando metiletilamina. La reacción proporcionó 1,0 g (87% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,06 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 2,14 (s, 3H), 2,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,43 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 8,2$ y 5,8 Hz); MS (187,2 (M+H)).

A (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (82 mg, 0,27 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden 1,5 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,34 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina (62 mg, 0,34 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 46 mg del compuesto del título (38% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 12,4, 27,1, 29,1, 36,3, 41,4, 48,4, 50,7, 51,0, 53,8, 54,3, 58,5, 58,9, 60,3, 68,8, 107,3, 107,7, 111,0, 111,4, 111,5, 116,5, 116,6, 118,1, 118,3, 126,9, 140,1, 147,1, 157,1, 159,5, 160,6, 161,3, 163,4. MS m/z 454,5 (M+1).

Ejemplo 97

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (59 mg, 0,13 mmol) preparado como en el Ejemplo 39, Etapa 4 y pirrolidinona (36 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 50°C durante 8 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 64%). ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,16-1,23 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 4H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,79-3,06 (m, 5H), 3,08-3,10 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 4H), 3,96 (d, 1H, $J = 12,8$ Hz), 4,04 (dd, 1H, $J = 10,8$ y 7,5 Hz), 4,20 (dd, 1H, $J = 10,8$ y 5,4 Hz), 6,59 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,41-7,52 (m, 2H), y 7,66 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz). MS m/z 448,3 (M+1).

Ejemplo 98

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-bencilamina

Una solución de éster (6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (55 mg, 0,14 mmol) preparado como en el Ejemplo 40, Etapa 4 y bencilamina (54 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml)

se agitó a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 24%). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,1, 36,3, 48,5, 53,3, 53,8, 54,3, 59,0, 60,4, 68,7, 109,2, 110,7, 115,0, 122,3, 122,5, 127,3, 128,5, 128,6, 129,7, 139,2; MS m/z 484,3 (M+1).

5

Ejemplo 99

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,13 mmol, 59 mg) preparado como en el Ejemplo 40, Etapa 4 y morfolina (44 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 51%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,61-1,25 (m, 1H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,81-1,95 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 4H), 2,81-3,01 (m, 2H), 3,01-3,17 (m, 1H), 3,20-3,41 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,87 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,98 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 4,04 (dd, 1H, $J = 10,4$ y $8,1$ Hz), 4,19 (dd, 1H, $J = 10,8$ y $5,4$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H), 7,65 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz); MS m/z 464,3 (M+1).

Ejemplo 100

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,25 mmol, 50 mg) preparado como en el Ejemplo 19, Etapa 4 y morfolina (63 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 26%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,16-1,19 (m, 1H), 1,23-1,28 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 3H), 2,20-2,39 (m, 2H), 2,39-2,45 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,79-3,02 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,20-3,45 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 4H), 3,89 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz), 3,98 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 4,05 (dd, 1H, $J = 10,4$ y $5,5$ Hz), 4,22 (dd, 1H, $J = 10,3$ y $5,4$ Hz), 6,15 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, $J = 8,7$ y $2,1$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz) MS m/z 464,3 (M+1).

Ejemplo 101

(7R,9aS)-trans-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,49 mmol, 249 mg) preparado como en el Ejemplo 19, Etapa 4 y piperidina (125 mg, 1,47 mmol) en acetonitrilo (2 ml)

se agitó a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 16%). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1, 29,2, 36,6, 48,5, 53,9, 54,3, 54,4, 59,0, 60,4, 68,9, 110,7, 122,3, 129,7; MS m/z 462,4 (M+1).

5

Ejemplo 102

(7R,9aS)-trans-[(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-diisopropil-amina

A una solución de éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido[d]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,13 mmol, 59 mg) preparada como en el Ejemplo 19, Etapa 4 y diisopropilamina (50 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 80°C durante 8 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 22%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 0,97(d, 12H, $J = 6,6$ Hz), 1,15-1,21 (m, 1H), 1,25-1,60 (m, 3H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 4H), 3,07-3,39 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,85 (0,1H, $J = 12,1$ Hz), 3,94-4,04 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H, $J = 10,4$ y 5,4 Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,01 (s, 1 H); MS m/z 478,4 (M+1).

15

Ejemplo 103

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

20

Una solución de éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,13 mmol, 57% mg) preparado como en el Ejemplo 19, Etapa 4 y N-metilpiperazina (60 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (3 g, 5%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 3,86 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 3,92 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 4,03 (dd, 1H, $J = 10,4$ y 7,5 Hz), 4,21 (dd, 1H, $J = 10,8$ y 5,4 Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); MS m/z 477,4 (M+1).

25

Ejemplo 104

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

30

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,75-1,78 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,57 s, 3H), 7,25 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 2,5 Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz).

35

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (574 mg, 2,0 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 2,0 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se

calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-imetil)-pirrolidina (184 mg, 0,94 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 143 mg del compuesto del título (16% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 23,6, 25,0, 25,2, 33,5, 48,4, 53,8, 54,1, 54,4, 56,7, 57,3, 60,6, 67,0, 110,7, 110,8, 122,3, 122,4, 129,6, 139,9, 147,0; MS m/z 448,3 (M+1).

Ejemplo 105

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico (0,07 mmol, 35 mg) preparado de una manera similar al trans-mesilato del Ejemplo 40, Etapa 4 y morfolina (50 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 31%). MS m/z 464,3 (M+1).

Ejemplo 106

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico (0,22 mmol, 104 mg) preparado de una manera similar al trans-mesilato del Ejemplo 40, Etapa 4 y pirrolidina (71 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 35%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,42-1,48 (m, 3H), 1,58-1,61 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 5H), 2,01-2,20 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H, J = 11,6 y 4,7 Hz), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,72-2,93 (m, 6H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 3H), 3,91 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,40-4,49 (m, 2H), 6,62 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 7,9 Hz); MS m/z 448,3 (M+1).

Ejemplo 107

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico (58 mg, 0,12 mmol) preparado como en el Ejemplo 1, Etapa 4 y pirrolidina (50 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 80°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 43%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,17-1,23 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,72 (d, 1H, J =

13,0 Hz), 1,89-1,98 (m, 5H), 2,13-2,21 (m, 2H), 2,46 (dt, 1H, J = 11,5 y 2,2 Hz), 2,82-2,87 (m, 5H), 3,07 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H, J = 12,4 y 2,4 Hz), 3,83-3,87 (m, 3H), 4,05 (dd, 1H, J = 8,6 y 7,5 Hz), 4,21 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,4 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,7 y 2,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,6 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 9,1 y 4,2 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 7,9 y 7,5 Hz); MS m/z 466,4 (M+1).

Ejemplo 108

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico (0,16 mmol, 80 mg) preparado como en el Ejemplo 1, Etapa 4 y morfolina (75 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 23%). ¹H RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 1,16-1,21 (m, 2H), 1,60-2,12 (m, 1H), 1,80-2,25 (m, 4H), 2,41-2,60 (m, 5H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,21-3,39 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,71 (3,88 (m, 4H), 3,86 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H, J = 10,3 y 5,4 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 9,2 y 4,2 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,3 y 7,5 Hz); MS m/z 482,3 (M+1).

Ejemplo 109

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-(2-morfolin-4-ilmetil)-amina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,16 mmol, 80 mg) preparado como en el Ejemplo 39, Etapa 4 y 4-(2-aminoetil)morfolina (75 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 60°C durante 7 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 22%). ¹H RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 3,64-3,88 (m, 7H), 4,06 (dd, 1H, J = 10,8 y 7,4 Hz), 4,18 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,4 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 9,2 y 4,2 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 7,9 y 7,1 Hz); MS m/z 525,4 (M+1).

Los siguientes compuestos preferidos se observó representativamente que exhibían un valor de K_i de aproximadamente 20 nM o menos para al menos dos de los siguientes receptores: D2, 5HT1B y 5HT2A o un valor de K_i efectivo de aproximadamente 10 nM o menos para cada uno de dichos receptores

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dietilamina

5 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dimetilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

10 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclopentil-metilamina

15 (7R,9aS)-trans-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

20 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-terc-butilamina

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

25 (7S,9aS)-cis-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-dimetilamina

30 (7R,9aS)-trans-ciclohexil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]-isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-2-(etil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]-isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amino)-etanol

(7R,9aS)-trans-7-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]-isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

35 (7R,9aS)-trans-(1,2-dimetil-propil)-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

5 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-ol

10 (7R,9aS)-trans-ciclopropil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-ciclopropilmetil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

15 (7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-dimetil-amina

20 (7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina

(7R,9aS)-trans-7-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina

25 (7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}pirrolidin-1-il-amina

(7R,9aS)-trans-7-(6-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloxi-metil)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

30 (7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

35 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

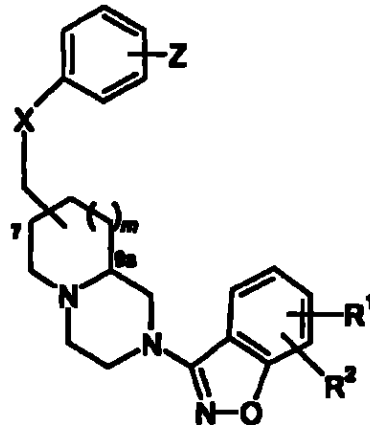
(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-bencilamina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

5 (7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina.

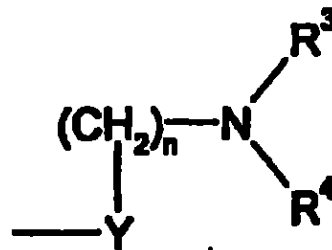
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que tiene la fórmula



5

o su enantiómero (R) o (S), o sus isómeros cis o trans, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o de cualquiera de los que anteceden, en la que m es 0 ó 1; Z es



10

en donde X es oxígeno o NR en donde R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

Y es metileno, donde n es 0, 1 ó 2; u oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde n es 2, 3 ó 4;

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

15

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de cualquiera de los siguientes: alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, amino, halógeno o hidroxí; o

20

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman:

(i) un anillo monocíclico opcionalmente insaturado de 3 a 7 miembros; o

(ii) un anillo policíclico opcionalmente insaturado de 4 a 10 miembros, en el que dicho anillo monocíclico o policíclico tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

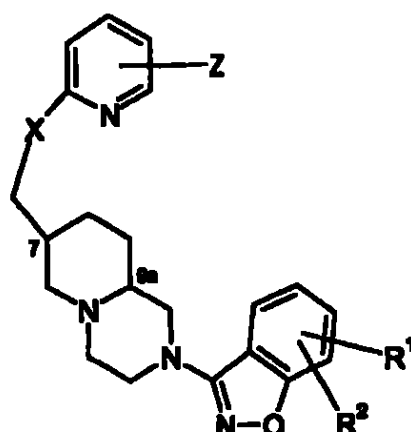
25

285 28

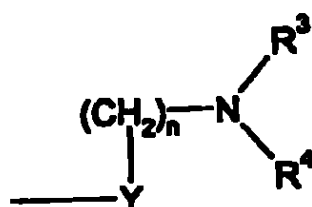
en donde cualquiera de dichos anillos (i) o (ii) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo (C₆-C₁₀), aralquilo (C₇ a C₁₃), heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxil, amino, ciano o halógeno; con la condición que en cualquier anillo formado por NR³R⁴:

- 5 (a) no hay más de un átomo de oxígeno por anillo
 (b) no hay motivos hidroxil, alcoxi, alcoxialquil, ciano, amino o alquilamino unidos directamente a un átomo de nitrógeno de cualquier anillo; y
 (c) ningún átomo de carbono del anillo que esté unido a otro carbono del anillo a través de un doble enlace y ninguna parte del sistema de anillos aromáticos puede estar
 10 unida a un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



15 en el que Z es



X es oxígeno;

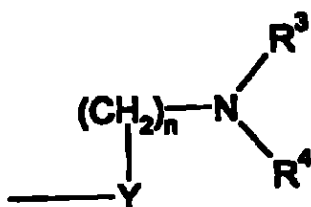
20 Y es metileno, donde n es 0;

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno;

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forma:

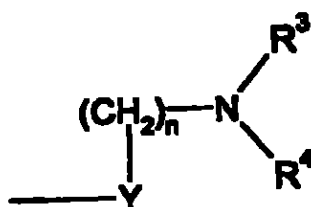
- (i) un anillo monocíclico saturado, de 3 a 7 miembros, donde dicho anillo monocíclico tiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
 25 sulfuro, y donde dicho anillo (i) puede estar no sustituido o sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄) o grupos hidroxil.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que Z es



5 en donde Y es metileno; X es oxígeno; n es 0; R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno; y R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman i) un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros no aromático saturado, y dicho anillo i) está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) o hidroxil.

4. El compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que Z es



10

15 en donde Y es metileno; X es oxígeno; n es 0; R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno; y R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros sin sustituir, donde dicho anillo heterocíclico, además del átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, tiene un átomo adicional de nitrógeno, azufre u oxígeno.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que R² es halógeno, y R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, donde dicho anillo monocíclico que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos fenilo, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄).

6. El compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

25 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

5 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7S,9aS)-cis-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

10 (7R,9aS)-trans-7-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]-isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

15 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-ol

20 (7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-7-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

25 (7R,9aS)-trans-7-(6-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloxi-metil)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

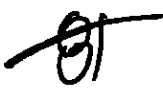
30 (7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

35 (7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina.

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

288 

(7R,9aS)-trans-7-(5-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

5 (7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-azeiridin-1-ilmetil)-piperidin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

10 (7S,9aS)-cis-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-(S)-3-ol

(7S,9aS)-cis-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-(R)-3-ol

(7R,9aS)-trans-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

15 (7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es seleccionado entre el grupo que consiste de:

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dietilamina

25 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dimetilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina

30 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-terc-butilamina

35 (7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-dimetilamina

(7R,9aS)-trans-ciclohexil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]-isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-

a)pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-2-(etil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]-isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-

a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amino)-etanol

(7R,9aS)-trans-(1,2-dimetil-propil)-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-

5 [1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-

piridin-2-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

(7R,9aS)-trans-ciclopropil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-

a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

10 (7R,9aS)-trans-ciclopropilmetil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-

[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-

ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-dimetil-amina

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-

15 ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-

ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}pirrolidin-1-il-amina

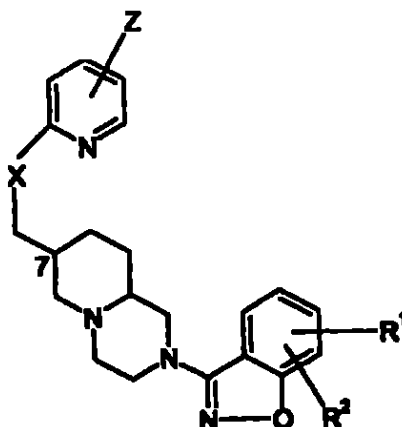
(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-

piridin-3-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

20 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-

piridin-2-ilmetil]-bencilamina.

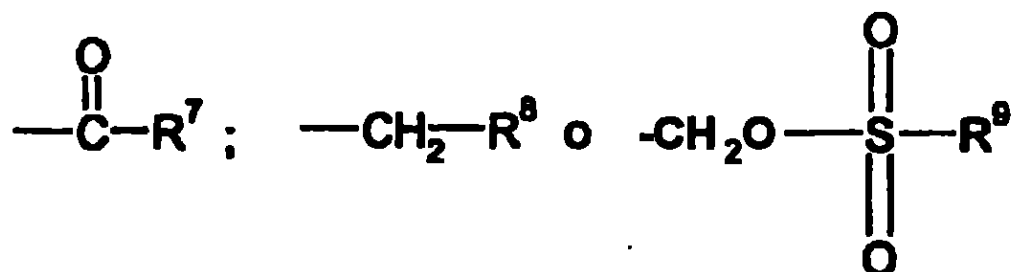
8. Un compuesto de fórmula:



25 o un enantiómero (R) o (S) del mismo, o su isómero cis o trans,

en la que X es oxígeno o NR, en donde R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos; y



en donde R⁷ es hidrógeno o alcoxi (C₁-C₃); R⁸ es hidrógeno, hidroxí o alcoxi (C₁-C₃); y R⁹ es alquil (C₁-C₃).

- 5 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)nicotínico;
- (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)piridin-3-il]metanol;
- 10 éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico;
- éster 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico;
- 15 éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-carboxílico;
- (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)piridin-2-il]metanol;
- (7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-il}-metanol;
- 20 éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-carboxílico;
- éster metílico de ácido (7S,9aS)-cis-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 25 (7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol;
- éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico;
- éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 30 (7R,9aS)-trans-[5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol; y

2a1 84

éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-7-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico.

5 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 11. Un compuesto que tiene actividad de unión para receptores D2 y 5HT1B, en el que la relación de actividad inhibidora de D2:5HT1B es aproximadamente 20 o menos.

12. Un compuesto, que tiene una actividad de unión efectiva para cada uno de los receptores D2 humano, 5HT1B humano y 5HT2A humano, en el que dicha actividad de unión efectiva comprende una Ki efectiva in vivo de no más de 20 nM en cada uno de dichos receptores D2 y 5HT2A y no más de 5 nM en el receptor 5HT1B.

15 13. Un método para tratar uno o más trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 12.

20 14. Un método para tratar uno o más trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene un antagonismo de al menos 80%, o un agonista inverso para cada uno de los receptores D2, 5HT1B y 5HT2A.

25 15. Un método para tratar uno o más trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor D2, 5HT1B que tiene una actividad inhibidora eficaz con una Ki eficaz in vivo de no más de 15 nM en cada uno de dichos receptores.

30 16. Un método para tratar un trastorno, seleccionado entre esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, trastorno de ansiedad generalizado, trastornos del movimiento que incluyen la enfermedad de Huntington, 35 disquinesia asociada con terapia de agonistas de dopamina, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, dependencias de sustancias químicas, trastornos que comprenden como un síntoma del mismo una deficiencia en la percepción, demencia, trastornos y episodios de ánimo en un mamífero; ansiedad o trastornos psicóticos incluida la esquizofrenia, de tipo paranoide,

- desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; psicosis inducidas por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo; dependencias de sustancias químicas: por adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína, opiáceos o nicotina; trastornos que comprenden, como un síntoma de los mismos, una deficiencia en la percepción, un funcionamiento anormal en uno más aspectos cognoscitivos; una deficiencia de la memoria, intelecto o aprendizaje y capacidad lógica, en un individuo particular con relación a otros individuos dentro de la misma población de edad general, reducción en cualquier funcionamiento particular del individuo en uno o más aspectos cognoscitivos, declive cognoscitivo relacionado con la edad; demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; demencia relacionada con Alzheimer, delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, trastorno de lectura, trastorno de matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y el declive cognoscitivo relacionado con la edad; trastornos del ánimo o episodios de ánimo; episodio depresivo principal de tipo leve, moderado o grave, un episodio del ánimo maníaco o mixto, un episodio del ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio del ánimo con aparición en el post-parto; depresión de post-apoplejía; trastorno depresivo principal; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo principal superpuesto a un trastorno psicótico; trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico, trastornos sometidos a tratamiento por la inhibición de cualquiera o la totalidad de los receptores D2, 5HT1B y 5HT2A; hipertensión, depresión, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson, depresión de post-infarto de miocardio, depresión sintomática subsindromal, depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, depresión principal, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión inducida por el abuso de menores y depresión de post-parto, trastorno de ansiedad generalizado, fobia; agorafobia, fobia social y fobias simples, síndrome de estrés post-traumático, trastorno de la personalidad de evitación, eyaculación precoz, trastornos de la alimentación, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, obesidad, dependencias de sustancias químicas, adicciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiazepinas, cefalea en racimos, migraña, dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la memoria, demencia, trastornos amnésicos y declive cognoscitivo rela-

cionado con la edad (ARCD), enfermedades de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo de inducción neuroléptica y disquinesias tardías, trastornos endocrinos, hiperprolactinemia, vasoespasmo, vasoespasmo en la vasculatura cerebral, ataxia cerebelar, trastornos del tracto gastrointestinal que incluyen cambios en la movilidad y secreción, síntomas negativos

5 de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno obsesivo-compulsivo, manía, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, síndrome Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, carcinoma de pulmón de células pequeñas, hemicrania paroxismal crónica y cefalea asociada con trastornos vasculares, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del

10 compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 12.

294

88
292

DERIVADOS AZABICÍCLICOS DE PIRIDILOXIMETILO Y BENCISOXAZOL

Resumen de la descripción

5 Un compuesto azabíclico sustituido de aminometilpiridiloximetilo/bencisoxazol, una composición farmacéutica que comprende el mismo y un método para tratar uno o más trastornos del CNS u otros, que incluye el tratamiento concurrente de trastornos como esquizofrenia y depresión.