

Q.F



Libertad y Orden

5.5

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIRECCIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-91341

TÍTULO: DERIVADOS AZABICICLICOS DE PIRIDILOXIMETILO Y
BENCISOXACOL

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Septiembre 9 de 2005

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

12-10-05

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INCDirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: (1) GENE MICHAEL BRIGHT; (2) MICHAEL AARON BROADNEY,
(3) BISHOP WLODECKIDirección: (1) 329 Tyler Avenue, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.; (2,3,4)
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: (1, 2, 3) ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/000499Fecha Febrero 23, 2004Publicación Internacional No. WO 2004/081007Fecha Septiembre 23, 2004

4

Título (54) DERIVADOS AZABICICLICOS DE PIRIDILOXIMETILO Y
BENCISOXAZOL.Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/495.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 12, 2003

(31) Número de Solicitud

60/453,925

5

Comprobante de pago No. 69,134Fecha Septiembre 9, 2005

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

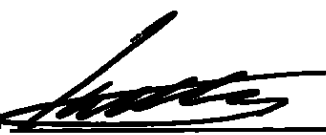
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85891341 80000000 Folios: 202
Fecha (AMD): 2005-09-09 16:46:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 69,134
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2005

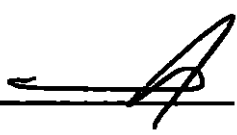
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32743732	09/09/2005	3,726,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORT

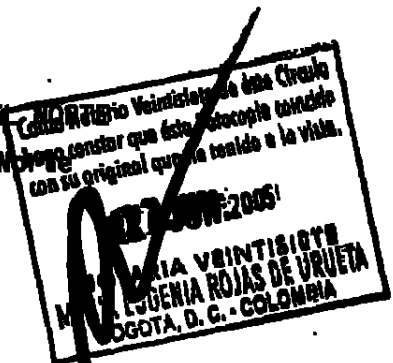
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento Público
3. ha sido firmado por K. Greenwood
4. ejerce funciones de Notario Público
5. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

6. En Londres
7. El 17 de julio de 2003
8. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
9. No. G210435
10. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
11. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivada para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.



Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

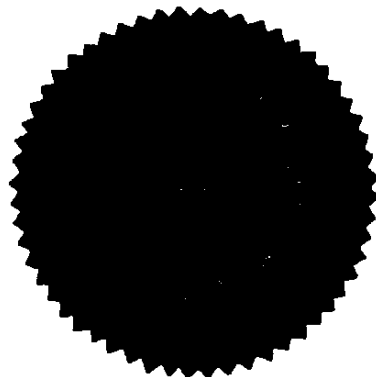
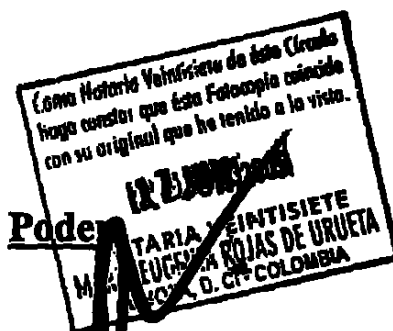
domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

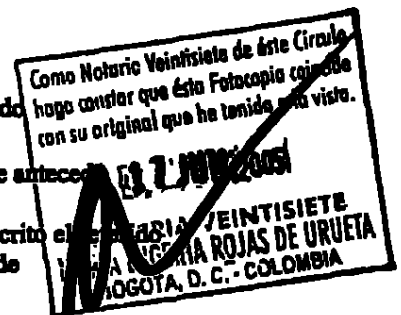
2. Que el otorgante ha suscrito el
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

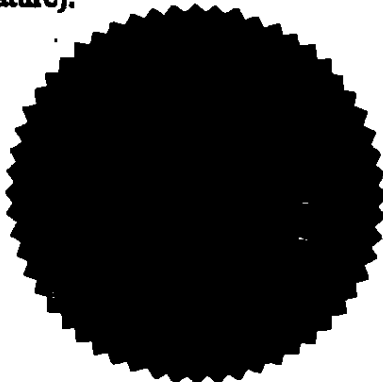


NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Escondido In Surrey

This 14 Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/stamp de

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210435**

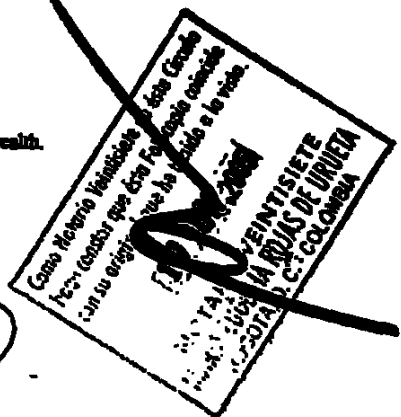
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bowden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 31 de agosto de 2005
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 146441
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**. cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS AZABICICLICOS, DE PIRIDILOXIMETIL BENCISOXAZOL** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Gene Michael BRIGHT - 07 de junio de 2005 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Gene Michael BRIGHT

(Fdo) Michael Aaron BRODNEY - 25 de julio de 2005 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Michael Aaron BRODNEY

(Fdo) Bishop WLODECKI - 14 de julio de 2005 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Bishop WLODECKI

•
-
•

9

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 31/ago/05

Suscrito y jurado ante mí, el 31 de agosto de 2005.

**(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.**

(Sello Oficial)

•



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

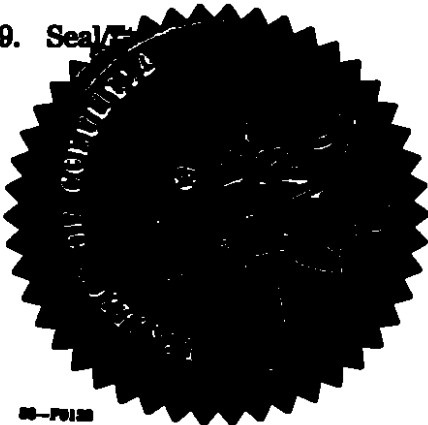
5. at Washington, D.C.

6. the 31st day of AUGUST 2005

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 146441

9. Seal/



88-70128

10. Signature

Sheryl H. Newman
Sheryl H. Newman

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PYRIDYLOXYMETHYL AND BENZISOXAZOLE AZABICYCLIC DERIVATIVES so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereto set my (our) hand(s) this

Gene Michael Bright 7/6/05 Groton Connecticut USA
Place, date and signature - Gene Michael BRIGHT

Michael Aaron Brod
Place, date and signature - Michael Aaron BRODNEY

Bishop Wlodecki
Place, date and signature - Bishop WLODECKI



I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANER

8.21.03

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this

31 day of AUG, 2005, a Notary Public

in and for the State of DC

Albert L. Themes

Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 September 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/081007 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/495

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/000499

(22) International Filing Date: 23 February 2004 (23.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/453,925 12 March 2003 (12.03.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRIGHT, Gene,
Michael [US/US]; 329 Tyler Avenue, Groton, CT 06340
(US). BRODNEY, Michael, Aaron [US/US]; Pfizer

Global Research and Development, Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 (US). WLODECKI, Bishop [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US).

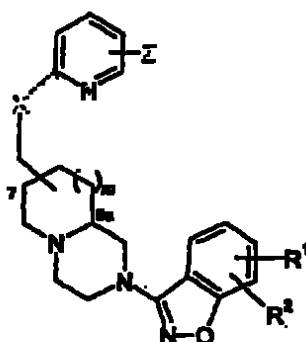
(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AI, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

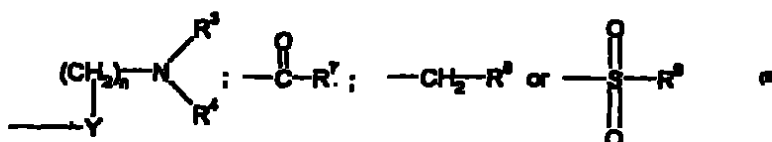
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

[Continued on next page]

(54) Title: PYRIDYLOXYMETHYL AND BENZISOXAZOLE AZABICYCLIC DERIVATIVES



(I)



(57) Abstract: An aminomethylpyridyloxymethyl/benzisoxazole substituted azabicyclic compound according to formula (I) a pharmaceutical composition comprising same, and a method of treating one or more CNS or other disorders, including concurrent treatment of disorders such as schizophrenia and depression. Or the (R) or (S) enantiomer thereof, or the *cis* or *trans* isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, or of any of the foregoing, wherein m is 0 or 1, Z is wherein R⁷ is hydrogen or (C₁-C₃)alkoxy; R⁸ is hydrogen, hydroxy, or (C₁-C₃)alkoxy; and R⁹ is (C₁-C₃)alkoxy; X is oxygen or NR, wherein R is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; Y is methylene, wherein n is 0, 1 or 2; or oxygen, nitrogen or sulfur, wherein n is 2, 3 or 4; R¹ and R² are each independently hydrogen, halogen, or a (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy or a (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl group, any one of which groups may be unsubstituted or substituted with one or more halogens.



GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

— *with international search report*

PYRIDYLOXYMETHYL AND BENZISOXAZOLE AZABICYCLIC DERIVATIVES**Field of the Invention**

The Invention pertains to aminomethylpyridyloxymethyl/benzisoxazole substituted azabicycllic compounds that, among other things, can singly serve as an effective 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} and D₂ receptor inhibitor, e.g. antagonist, inverse agonist and/or partial agonist. The Invention also relates to an intermediate for preparation of said compounds; a pharmaceutical composition comprising said compounds; and the use of said compounds or other compounds having said effective 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} and D₂ receptor binding or inhibition in a method for treating certain CNS or other disorders.

Background of the Invention

Disorders of the Central Nervous System (CNS) can be medically treated in various ways. Of increasing importance in this regard are psychotropic drugs. But while such drugs have therapeutic effect, they also may cause unwanted and serious side effects. For example, schizophrenia can be treated with so-called typical drugs, which have been theorized to block certain dopamine (D₂) receptors in the brain thought responsible for the positive symptoms of delusions, disordered thinking and the like. However, while these drugs can ameliorate some of the positive symptoms, they can also adversely affect the motor system, causing muscle problems such as spasms, cramps, tremors and Parkinsonism. Inasmuch as these types of side effects –generally characterized as Extrapyramidal Symptoms (EPS)– can be severe enough to disrupt daily activities, resort has been made to so-called atypical drugs.

Atypical antipsychotics have reduced incidents of EPS and can alleviate not only some of the positive symptoms of schizophrenia, but some of the negative symptoms as well, such as emotional unresponsiveness, social withdrawal and the like. Although antipsychotic drugs are believed to be more selective in their chemical effect on the brain, thereby reducing EPS, they too may have side effects. While these are not often as disruptive as those presented by typical drug therapy, they may nonetheless be of consequence to the patient. For example, atypical drugs can be sedating and can cause weight gain.

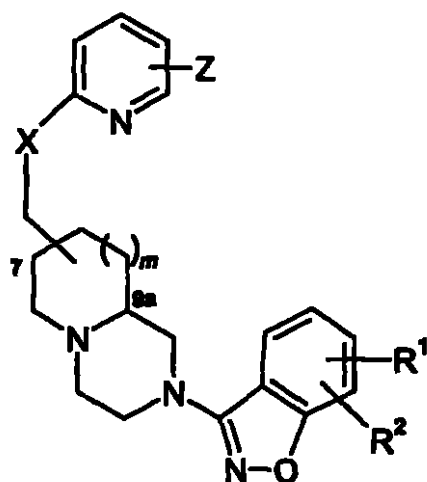
The situation is further complicated when several CNS disorders are present in a patient. For example, psychosis, such as schizophrenia, can often co-exist with depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder (OCD) and other such illnesses. In such cases, treatment often entails the administration of a combination of drugs, e.g., one to treat schizophrenia and one to treat depression or other co-morbid CNS ailment. Because each such drug has its own side effects, the combined administration can lead to a multiplication or enhancement of same, all to the detriment of the patient. Moreover, it is theorized that a different brain receptor, or combination or permutation of receptors, are somehow implicated in each of the various CNS disorders; for example, schizophrenia has been thought to involve

D2 and 5HT-2A receptors whereas depression has been associated with 5HT-1B receptors. A class of aminomethylphenoxymethyl/benzisoxazole substituted azabicyclic compounds, useful as selective agonists and antagonists of serotonin 1 (5-HT1) receptors, is described in WO 99/52907 to Bright.

5 It has hitherto proven difficult to find a single drug that can treat a patient suffering from diverse CNS disorders where a plurality of different receptors are in play. Accordingly, there is an on-going need for a psychotropic drug that has a pronounced reduction in side effects, and that can efficaciously and by itself treat multiple CNS disorders in which an antagonist or agonist to different receptors is indicated. Specifically, it would be desirable to
10 find a drug that can concurrently treat schizophrenia and depression in which D2, 5HT-2A and 5HT-1B receptors are involved.

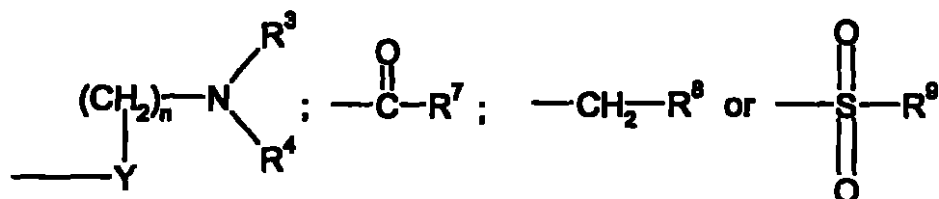
Summary of the Invention

The present invention addresses the aforesaid needs. In one aspect, the invention relates to a compound having the following formula, denoted herein as Formula I:



15

or the (R) or (S) enantiomer thereof, or the *cis* or *trans* isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof or of any of the foregoing, wherein m is 0 or 1; Z is



20

wherein R⁷ is hydrogen or (C₁-C₃)alkoxy; R⁸ is hydrogen, hydroxy, or (C₁-C₂)alkoxy; and R⁹ is (C₁-C₃)alkoxy;

X is oxygen or NR, wherein R is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

Y is methylene, wherein n is 0, 1 or 2; or oxygen, nitrogen or sulfur, wherein n is 2, 3 or 4;

R¹ and R² are each independently hydrogen, halogen, or a (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy or a (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl group, any one of which groups may be unsubstituted or substituted with one or more halogens;

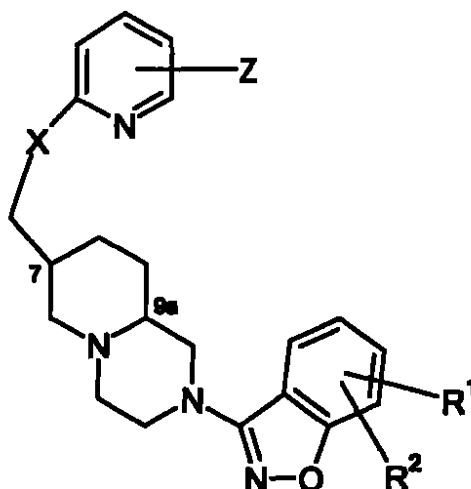
R³ and R⁴ are each independently hydrogen, a (C₁-C₈)alkyl, a (C₃-C₇)cycloalkyl, or a 5 to 6 membered heterocyclic group, any one of which groups may be unsubstituted or substituted with one or more of any of the following: (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, a 5 to 6 member heterocyclic, amino, halogen or hydroxy groups; or

R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form:

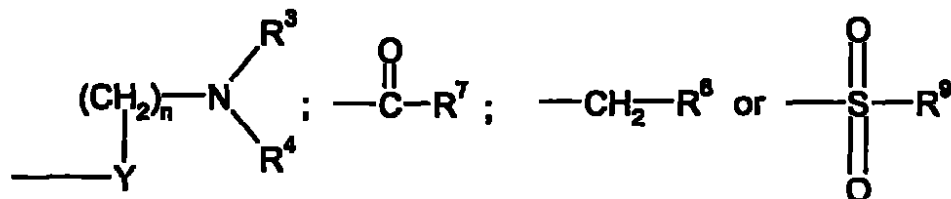
- 10 (I) a 3 to 7 membered optionally unsaturated monocyclic ring; or
 (ii) a 4 to 10 membered optionally unsaturated polycyclic ring, wherein said
 monocyclic or polycyclic ring optionally has one or two additional
 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur.

wherein any of said rings (i) or (ii) may be unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₇ to C₁₃)aralkyl, a 5 to 10 membered heterocaryl, hydroxy, amino, cyano, or halogen groups.

In a particular embodiment, the compound of the invention has the formula:



or the (R) or (S) enantiomer thereof, or the *cis* or *trans* isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof or of any of the foregoing, wherein Z is



wherein R⁷ is hydrogen or (C₁-C₃)alkoxy, R⁸ is hydrogen, hydroxy, or (C₁-C₃)alkoxy, and R⁹ is (C₁-C₃)alkoxy,

X is oxygen or NR, wherein R is hydrogen or (C₁-C₈)alkyl;

Y is methylene, wherein n is 0, 1 or 2; or oxygen, nitrogen or sulfur, wherein n is 2, 3 or 4;

R¹ and R² are each independently hydrogen, halogen, or a (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy or a (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl group, any one of which groups may be unsubstituted or substituted with one or more halogens;

R³ and R⁴ are each independently hydrogen, a (C₁-C₆)alkyl, a (C₃-C₇)cycloalkyl, or a 5 to 6 membered heterocyclic group, any one of which groups may be unsubstituted or substituted with one or more of any of the following: (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, a 5 to 6 member heterocyclic, amino, halogen or hydroxy groups; or R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form:

(I) a 3 to 7 membered optionally unsaturated monocyclic ring; or

(II) a 4 to 10 membered optionally unsaturated polycyclic ring, wherein said monocyclic or polycyclic ring optionally has one or two additional heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur,

wherein any of said rings (I) or (II) may be unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₇ to C₁₃)aryl, a 5 to 10 membered heteroaryl, hydroxy, amino, cyano, or halogen groups.

In other aspects, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising said compound; and to a method of treating one or more CNS disorders wherein a ligand, for example, an antagonist, partial agonist (with 80% or more antagonism), or inverse agonist, to D2, 5HT-2A and 5HT-1B receptors, individually or any combination thereof, is indicated. The invention also pertains in part to a compound manifesting a ratio of D2 : 5HT1B receptor binding of about 20 or less; and/or inhibitory activity to each of said D2, 5HT1B and 5HT2A receptors.

Compounds of the invention have receptor binding activity to at least two and preferably all three of the D2, 5HT1B and 5HT2A receptors. The level of inhibition in this regard is such that the compound of the invention is therapeutically effective to treat CNS disorder(s) in a mammal wherein activity against all of these receptors, is indicated. This means that the compound has an effective K_i of less than or equal to 20 nM at all three receptors.

Furthermore, the invention preferably comprises any compounds with an intrinsic efficacy of an antagonist and/or inverse agonist at human D2, human 5HT1B and human 5HT2A receptors. The intrinsic efficacy as measured by adenylate cyclase activity, phosphoinositol turnover, or other methods known in the art. No prior art compound displays antagonist or inverse agonist activity at all three receptors. More specifically, the invention preferably comprises compounds with an intrinsic efficacy of an antagonist and/or inverse agonist at human D2 and human 5HT2A receptors and an intrinsic efficacy of an antagonist

>80% at human 5HT1B receptors. As above, the intrinsic efficacy may be measured by adenylyate cyclase activity or phosphoinositol turnover.

The invention preferably comprises compounds with a functional KI value at 5HT1B of less than or equal to 5 nM in combination with a functional KI value of less than or equal to 20 nM at human D2 and human 5HT2A receptors

Furthermore, the invention preferably comprises compounds that can singly show *in vivo* efficacy in animal models of 5HT1B, D2, and 5HT2A antagonism or inverse agonism. Representative animal models include the following examples but are not limited to such models. Compounds are tested for their ability to antagonize the hypothermia response produced by a 5-HT1B agonist as a measure of *in vivo* 5-HT1B antagonist activity. Compounds or vehicle are administered to guinea pigs, 0 to 60 minutes subcutaneous (sc) prior to the 5-HT1B agonist and body temperatures are monitored over a four hour period after agonist administration. The present invention preferably comprises compounds with an ID₅₀ of less than or equal to 1 mg/kg, sc in hypothermia.

In another animal model, compounds are tested for their ability to antagonize DOI (drug interaction) -induced head twitches as a measure of *in vivo* 5-HT2A antagonist activity. Administration of the 5-HT2A agonist, DOI, elicits a characteristic head shaking behavior (head twitch) that has been attributed to activation of 5-HT2A receptors. Compounds or vehicle are administered to habituated rats, 30 to 60 min sc prior to 3.2 mg/kg DOI, and head twitches are counted over a 30 min test period. The invention preferably comprises compounds with an ID₅₀ of less than or equal to 10 mg/kg, sc in 5HT2A head twitch.

In addition, compounds are tested for their ability to antagonize d-amphetamine-induced hyperactivity as a measure of *in vivo* dopamine D2 receptor antagonist activity. Administration of low doses of the indirect dopamine agonist, d-amphetamine, produces a dramatic increase in horizontal locomotor activity in rats, a phenomenon which has been attributed to activation of the mesolimbic dopamine system, and which therefore provides a rodent model of the hyperdopaminergic activity implicated in schizophrenia. Compounds or vehicle are administered to habituated rats, 30-60 min s.c. prior to 1.0 mg/kg of d-amphetamine SO₄, and locomotor activity data are recorded in computer-monitored activity chambers for the 3 hour duration of the hyperactivity response. The invention includes compounds with an ID₅₀ of less than or equal to 10 mg/kg, sc in d-amphetamine locomotor activity.

Detailed Description of the invention

In one embodiment, the invention is directed to a compound having *inter alia* binding activity to one or multiple receptors, including D2, 5HT1B and 5HT2A receptors, individually or any combination thereof. In preferred embodiment, the compound has binding activity (based on e.g. IC₅₀ or KI) to D2 and 5HT1B receptors in a ratio of D2: 5HT1B of about 20 or

less; in more preferred practices, this ratio is about 10 or less; about 5 or less; most preferably about 1.

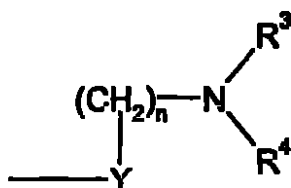
Unless otherwise indicated, the term "inhibitory activity" and related variations of same as used herein means that the compound serves, without limitation, as an antagonist, inverse agonist and/or partial agonist (80% antagonism or more) and the like to any of the receptors indicated herein; for example, the compound exhibits a binding affinity with a K_i of about 1 micromolar or less, with preferred practices having a K_i of about 100 nanomolar (nM) or less, about 50 nM or less, about 20nM or less, and most preferably about 10 nM or less, for any of the receptors aforesaid.

In an exemplifying embodiment, the compound of the invention has Formula I, above, including pharmaceutically acceptable salts thereof, e.g. acid addition salts, base addition salts, and prodrugs and solvates thereof. Without limitation, examples of pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula I are the salts of hydrochloric acid, p-toluenesulfonic acid, fumaric acid, citric acid, succinic acid, salicylic acid, oxalic acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, tartaric acid, malate, di-p-toluoxy tartaric acid, and mandelic acid. Other possible acid addition salts are, e.g., salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate) salts).

The compound of Formula I may have optical centers (e.g., at the 7 and 8a positions indicated) and thus may occur in different enantiomeric configurations. The invention includes all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers and optical isomers of such compound of Formula I, as well as racemic and other mixtures thereof. For example, the compound of Formula I includes (R) and (S) enantiomers and *cis* and *trans* isomers. The present invention further includes all radiolabelled forms of the compound of the Formula I. Preferred radiolabelled compounds are those wherein the radiolabels are selected from as ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I and ^{125}I . Such radiolabelled compounds are useful as research and diagnostic tools in metabolism pharmacokinetics studies and in binding assays in animals and man. In another embodiment, the invention is directed to a compound of Formula I wherein in an assay of D2, 5HT1B or 5HT2A binding said compound exhibits a K_i with intrinsic efficacy of about 1 micromolar or less; preferably exhibiting K_i 's of about 100 nanomolar (nM) or less, about 50 nM or less, about 20nM or less, and most preferably about 10 nM or less. The assays in this regard are those known in or adaptable from the art.

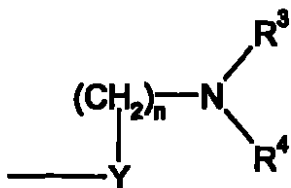
In a preferred embodiment, Z is

-7-



wherein X is oxygen; Y is methylene; n is 0; R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or halogen; and R³ is hydrogen or a (C₁-C₃)alkyl. In another preferred embodiment, R² is hydrogen; R³ is hydrogen; and R⁴ is a) a (C₁-C₈)alkyl group; b) a (C₃-C₇)cycloalkyl group; or c) a 5 to 6 member heterocyclic group, any one of which groups a), b) or c) may be unsubstituted or substituted with one or more of any of the following: (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, a 5 to 6 member heterocyclic, amino, halogen or hydroxy groups. More preferably, R⁴ is a) a (C₁-C₄)alkyl which may be unsubstituted or substituted with one of the following: phenyl, cyclopropyl, methoxy, or substituted with a 5 to 6 membered heterocyclic, said heterocyclic having at least one nitrogen or oxygen atom; b) an unsubstituted (C₃-C₇)cycloalkyl; or c) a 5 to 6 membered heterocyclic which can be unsubstituted or substituted with a (C₁-C₃)alkyl or a (C₁-C₃)alkoxy, said 5 to 6 member heterocyclic c) having at least one nitrogen atom and up to one other heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Still more preferably, R⁴ is a) an unsubstituted C₄ alkyl; a C₃ alkyl substituted with methoxy; a (C₁-C₂)alkyl substituted with phenyl or cyclopropyl; a (C₁-C₂)alkyl substituted with a 5 membered heterocyclic having a nitrogen or oxygen atom; or a (C₁-C₂)alkyl substituted with a 6 membered heterocyclic having at least one nitrogen; b) unsubstituted cyclopropyl; or c) a 5 to 6 membered heterocyclic which can be unsubstituted or substituted with a methyl or methoxy, said 5 to 6 membered heterocyclic c) having at least one nitrogen atom and up to one other heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, said (C₁-C₃)alkyl is methyl and said (C₁-C₃)alkoxy is methoxy.

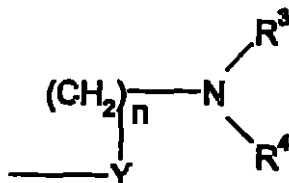
In another preferred embodiment, Z is



wherein X is oxygen; Y is methylene; n is 0; R³ is (C₁-C₃)alkyl; and R⁴ is a) a (C₁-C₄)alkyl group; or b) a (C₃-C₆)cycloalkyl group, either of which groups a) or b) may be unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₃)alkoxy or amino groups. Preferably, the amino group has the formula -NR⁵R⁶ wherein R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; more preferably, R⁴ is a) a (C₁-C₄)alkyl group unsubstituted or substituted with one or more methoxy or amino groups wherein R⁵ is hydrogen and R⁶ is methyl; or b) an unsubstituted (C₃-C₆)cycloalkyl group.

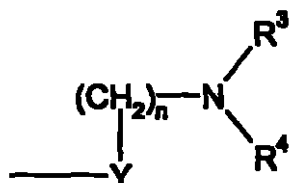
-8-

In yet another preferred embodiment, Z is



wherein X is oxygen; Y is methylene; n is 0; both R¹ and R² are each hydrogen or halogen; and R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form I) a saturated
 5 3 to 7 membered monocyclic ring, said ring I) being unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, or hydroxy groups. Alternatively, R³ and R⁴, together with the nitrogen atom to which they are attached, form an unsubstituted 5 to 6 membered ring which has one additional nitrogen, sulfur or oxygen atom. Alternatively, R¹ is hydrogen, R² is halogen; and R⁴ is a) a (C₁-C₈)alkyl; b) a (C₂-C₈) cycloalkyl group,
 10 any of which groups a) or b) can be unsubstituted or substituted with one or more of any of the following: cyclopropyl; halogen; hydroxy; a 5 to 6 membered heterocyclic group wherein said 5 to 6 membered heterocyclic group may be unsubstituted or substituted with one or more methyl groups; or phenyl wherein said phenyl may be unsubstituted or substituted with one or more halogens; or R⁴ is c) a 5 member heterocyclic group. Preferably, R² is fluorine;
 15 and R³ is hydrogen or methyl.

In another preferred embodiment, Z is



wherein X is oxygen; Y is methylene; n is 0; R¹ is hydrogen, R² is halogen; and R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form I) a saturated 3 to 7
 20 membered monocyclic ring, which monocyclic ring may be unsubstituted or substituted with one or more phenyl, (C₁-C₃)alkyl, or (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl groups; or II) a 5 to 6 membered ring which may be unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₃) alkyl groups, and which has an additional nitrogen atom or oxygen atom.

In the compound of Formula I, in any ring formed by NR³R⁴: (a) there is not more
 25 than one ring oxygen atom; (b) no hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, cyano, amino or alkylamino moiety bonded directly to any ring nitrogen atom; and (c) no ring carbon that is double bonded to another ring carbon and no part of an aromatic ring system can be bonded to a ring oxygen atom or ring nitrogen atom.

The present invention is also directed to a pharmaceutical composition comprising
 30 the compound of the invention; and a pharmaceutically acceptable carrier.

Unless otherwise indicated, the following terms and related variations of same as used herein representatively have the meanings ascribed:

"Halogen" and "halo" and the like includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

"Alkyl" including as appears in the terms "alkoxy," "alkoxyalkyl," and "aralkyl,"

- 5 Includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties. Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, and *t*-butyl.

"Methylene" refers to the divalent radical $-(CH_2)_p-$ where *p* is 1 (methylene), 2 (dimethylene) or 3 (trimethylene).

- 10 "Cycloalkyl" includes non-aromatic saturated cyclic alkyl moieties wherein alkyl is as defined above. Examples of cycloalkyl include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl; and bicycloalkyl and tricycloalkyl groups that are non-aromatic saturated carbocyclic groups consisting of two or three rings respectively, wherein said rings share at least one carbon atom. For purposes of the present invention, and unless otherwise indicated, bicycloalkyl groups include spiro groups and fused ring groups. Examples of bicycloalkyl groups include, but are not limited to, bicyclo-[3.1.0]-hexyl, bicyclo-2.2.1]-hept-1-yl, norbornyl, spiro[4.5]decyl, spiro[4.4]nonyl, spiro[4.3]octyl, and spiro[4.2]heptyl. An example of a tricycloalkyl group is adamantanyl. Cycloalkyl groups also include groups that are substituted with one or more oxo moieties. Examples of such groups with oxo moieties are oxocyclopentyl and oxocyclobutyl.

"Aryl" includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl, naphthyl, indenyl, indanyl, and fluorenyl; and fused ring groups wherein at least one ring is aromatic.

- 25 "Heterocyclic" refers to a cyclic group containing one or more heteroatoms, preferably from one to four heteroatoms, each selected from O, S and N. Heterocyclic groups also include ring systems substituted with one or more oxo moieties. Examples of heterocyclic groups are aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, azepinyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, quinuclidinyl, quinuclidinyl, 1,4-dioxaspiro[4.5]decyl, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonyl, 1,4-dioxaspiro[4.3]octyl, and 1,4-dioxaspiro[4.2]heptyl.

- 35 "Heteroaryl" refers to aromatic groups containing one or more heteroatoms (O, S, or N), preferably from one to four heteroatoms. A multicyclic group containing one or more heteroatoms wherein at least one ring of the group is aromatic is a "heteroaryl" group. The heteroaryl groups of this invention can also include ring systems substituted with one or more

oxo moieties. Examples of heteroaryl groups are pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizyl, phthalazinyl, triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, isoindolyl, 1-oxoisoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, and azaindolyl.

The heteroaryl groups, as derived from the compounds listed above, may be bonded via a C atom or N atom where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (bonded via N) or pyrrol-3-yl (bonded via C). The terms referring to the groups also encompass all possible tautomers.

"Amino" includes moieties of the formula $-NR^aR^b$ wherein R^a and R^b are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl.

"Treatment" and "treating" refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such condition or disorder. As used herein, the term also encompasses, depending on the condition of the patient, preventing the disorder, including preventing onset of the disorder or of any symptoms associated therewith, as well as reducing the severity of the disorder or any of its symptoms prior to onset. "Treating" as used herein refers also to preventing a recurrence of a disorder. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

For example, "treating schizophrenia, or schizophreniform or schizoaffective disorder" as used herein also encompasses treating one or more symptoms (positive, negative, and other associated features) of said disorders, for example treating, delusions and/or hallucination associated therewith. Other examples of symptoms of schizophrenia and schizophreniform and schizoaffective disorders include disorganized speech, affective flattening, alogia, anhedonia, inappropriate affect, dysphoric mood (in the form of, for example, depression, anxiety or anger), and some indications of cognitive dysfunction.

"Mammal" refers to any member of the class "Mammalia", including, but not limited to, humans, dogs, and cats.

"Modulating serotonergic neurotransmission" refers to increasing or improving, or decreasing or retarding the neuronal process whereby serotonin is released by a pre-synaptic cell upon excitation and crosses the synapse to stimulate or inhibit the post-synaptic cell.

"Chemical dependency" means an abnormal craving or desire for, or an addiction to a drug. Such drugs are generally taken by the affected individual by any of a variety of means, including oral, parenteral, nasal or by inhalation. Examples of chemical dependencies

treatable by the methods of the present invention are dependencies on alcohol, nicotine, cocaine, heroin, phenobarbital, and benzodiazepines (e.g. Valium®). "Treating a chemical dependency" as used herein, means reducing or alleviating such dependency and/or the craving therefor.

5 The invention provides a method of treating one or more CNS disorders in a mammal, including a human, in need of such treatment. Without limitation, CNS disorders in this regard are those wherein a ligand to D2, 5HT1B and 5HT2A receptors, individually or in any combination, is indicated. In one aspect, the method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound that is an inhibitor to at least two of the
10 following receptors: D2, 5HT-1B and 5HT2A. In another aspect of the invention, the method comprises administering a therapeutically effective amount of a D2/5HT1-B/5HT-2A inhibitor. In yet another aspect, the method comprises administering a therapeutically effective amount of a D2/5HT1B inhibitor having a ratio of D2 : 5HT1B inhibitory activity of about 20 or less, it being preferred that said ratio is about 10 or less; about 5 or less; and most preferably about
15 1. In a preferred practice, the inhibitor administered for treatment pursuant to the method of the invention has the structure of Formula I.

CNS disorders subject of the invention are those known in the art; and include without limitation those wherein a ligand, e.g. an antagonist, an inverse agonist and/or a partial agonist and the like, to D2, 5HT1B, and 5HT2A receptors, either individually or any
20 combinations thereof, are indicated. Thus in a preferred practice, the invention can treat one or more CNS disorders with a single compound; for example, the invention can treat schizophrenia, wherein inhibition of D2 and 5HT2A receptors is commonly indicated, and depression wherein inhibition of 5HT1B receptors is commonly indicated.

The compound of the invention can also be used in combination with other drugs, e.g.
25 those conventionally used to treat any of the CNS disorders herein described. For example, the compound of the invention can be used in combination with ziprasidone and like compounds to treat schizophrenia; or with a 5HT re-uptake inhibitor and like compounds to treat depression.

CNS disorders contemplated for treatment by the present invention include, without
30 limitation:

Anxiety or psychotic disorders such as: schizophrenia, for example of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder, for example of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; substance-induced psychotic disorder, for example psychosis induced by alcohol,
35 amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type. Examples of anxiety disorders include, but are not limited to, panic disorder; agoraphobia; a

specific phobia; social phobia; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; acute stress disorder; and generalized anxiety disorder.

Movement disorders involving: Huntington's disease and dyskinesia associated with dopamine agonist therapy; Parkinson's disease and restless leg syndrome.

5 Chemical dependencies: for example alcohol, amphetamine, cocaine, opiate, nicotine addiction.

Disorders comprising, as a symptom thereof, a deficiency in cognition: for example, a subnormal functioning in one or more cognitive aspects such as memory, intellect, or learning and logic ability, in a particular individual relative to other individuals within the same general
10 age population. Also, any reduction in any particular individual's functioning in one or more cognitive aspects, for example as occurs in age-related cognitive decline. Examples of disorders that comprise as a symptom a deficiency in cognition that can be treated according to the present invention are dementia, for example Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with
15 intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; Alzheimer's related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, post operative cognitive decline, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; and age-related
20 cognitive decline.

Mood disorders or mood episodes such as: major depressive episode of the mild, moderate or severe type, a manic or mixed mood episode, a hypomanic mood episode; a depressive episode with atypical features; a depressive episode with melancholic features; a depressive episode with catatonic features; a mood episode with postpartum onset; post-
25 stroke depression; major depressive disorder; dysthymic disorder; minor depressive disorder; treatment resistant depression, SSRI-resistant depression, premenstrual dysphoric disorder; post-psychotic depressive disorder of schizophrenia; a major depressive disorder superimposed on a psychotic disorder such as delusional disorder or schizophrenia; a bipolar disorder, for example bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder. Other
30 CNS disorders involved treatment resistant depression, SSRI failures, autism and post operative decline.

Other disorders subject to treatment by the invention and which are affected by inhibition of any or all of the D2, 5HT1B, and 5HT2A receptors include those selected from: hypertension, autism, depression (e.g. depression in cancer patients, depression in
35 Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, sub syndromal symptomatic depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, and post partum

depression), generalized anxiety disorder, phobias (e.g. agoraphobia, social phobia and simple phobias), posttraumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature ejaculation, eating disorders (e.g. anorexia nervosa and bulimia nervosa), obesity, chemical dependences (e.g. addictions to alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital, nicotine and benzodiazepines), cluster headache, migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, memory disorders (e.g. dementia, amnestic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD), Parkinson's diseases (e.g. dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias), endocrine disorders (e.g. hyperprolactinaemia), vasospasm (particularly in the cerebral vasculature), cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders (involving changes in motility and secretion), negative symptoms of schizophrenia, schizoaffective disorder, obsessive compulsive disorder, mania, premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male impotence, cancer (e.g. small cell lung carcinoma), chronic paroxysmal hemicrania and headache (associated with vascular disorders).

The present invention also relates to a method for treating a disorder or condition treatable by modulating serotonergic neurotransmission in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the invention, including preferably the compound of Formula I.

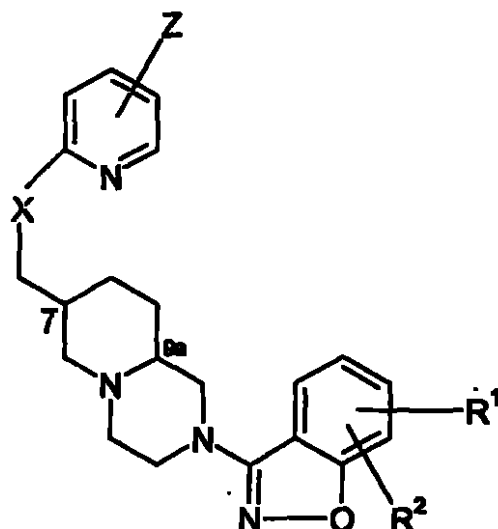
Other disorders and conditions subject to treatment by the present invention are delineated in WO 99/52907 to Bright, the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating the aforesaid disorders/conditions, among others, comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention, including preferably the compound defined by Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

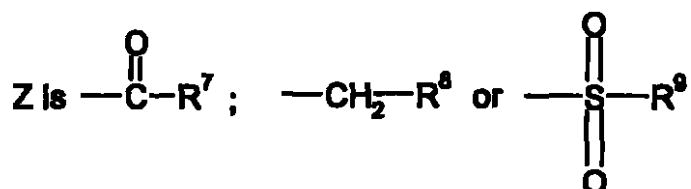
Examples of preferred compounds of the Formula I are those having the absolute stereochemical configuration defined as (7R, 9aS)-*trans* or as (7S, 9aS)-*cis*.

Examples of specific embodiments of compounds of the Formula I are those set forth in Examples 1-110.

In another more specific embodiment, the invention relates to a compound of Formula I' as follows:



as a racemate, or the (R) and (S) enantiomers thereof, or the *cis* and *trans* isomers thereof,
 wherein X is oxygen or NR, wherein R is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;
 R¹ and R² are each independently as hereinbefore defined and



5

wherein R⁷ is hydrogen or (C₁-C₃)alkoxy; R⁸ is hydrogen, hydroxy, or (C₁-C₃)alkoxy; and R⁹ is (C₁-C₃)alkoxy.

Compounds of Formula I' are particularly useful in the synthesis of compounds of the Formula I. Examples of specific compounds of the Formula I' are the following and apply to
 all enantiomers and stereoisomers of the compounds:

10

(7R, 9aS)-*trans*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-nicotinic acid methyl ester;

(7R, 9aS)-*trans*-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-methanol;

15

(7R, 9aS)-*trans*-Methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester;

(7R, 9aS)-*trans*-Methanesulfonic acid 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl ester;

20

(7R, 9aS)-*trans*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester;

(7R, 9aS)-*trans*-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-methanol;

(7R, 9aS)-*trans*-{6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-yl}-methanol;

(7R, 9aS)-*trans*-6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester;

5 (7S, 9aS)-*cis*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester;

(7S, 9aS)-*cis*-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-methanol;

10 (7S, 9aS)-*cis*-Methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester;

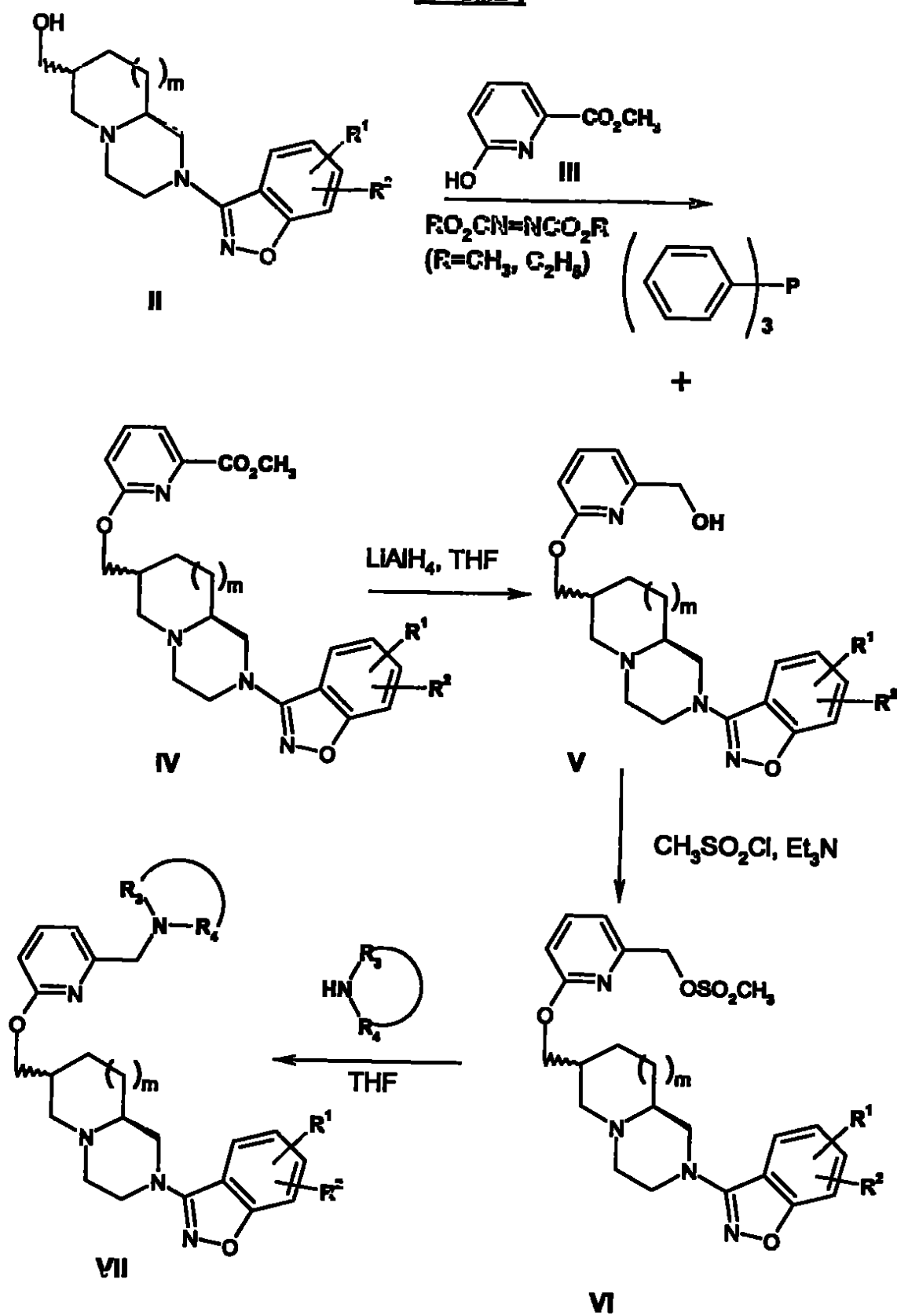
(7R, 9aS)-*trans*-5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester;

(7R, 9aS)-*trans*-[5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-methanol; and

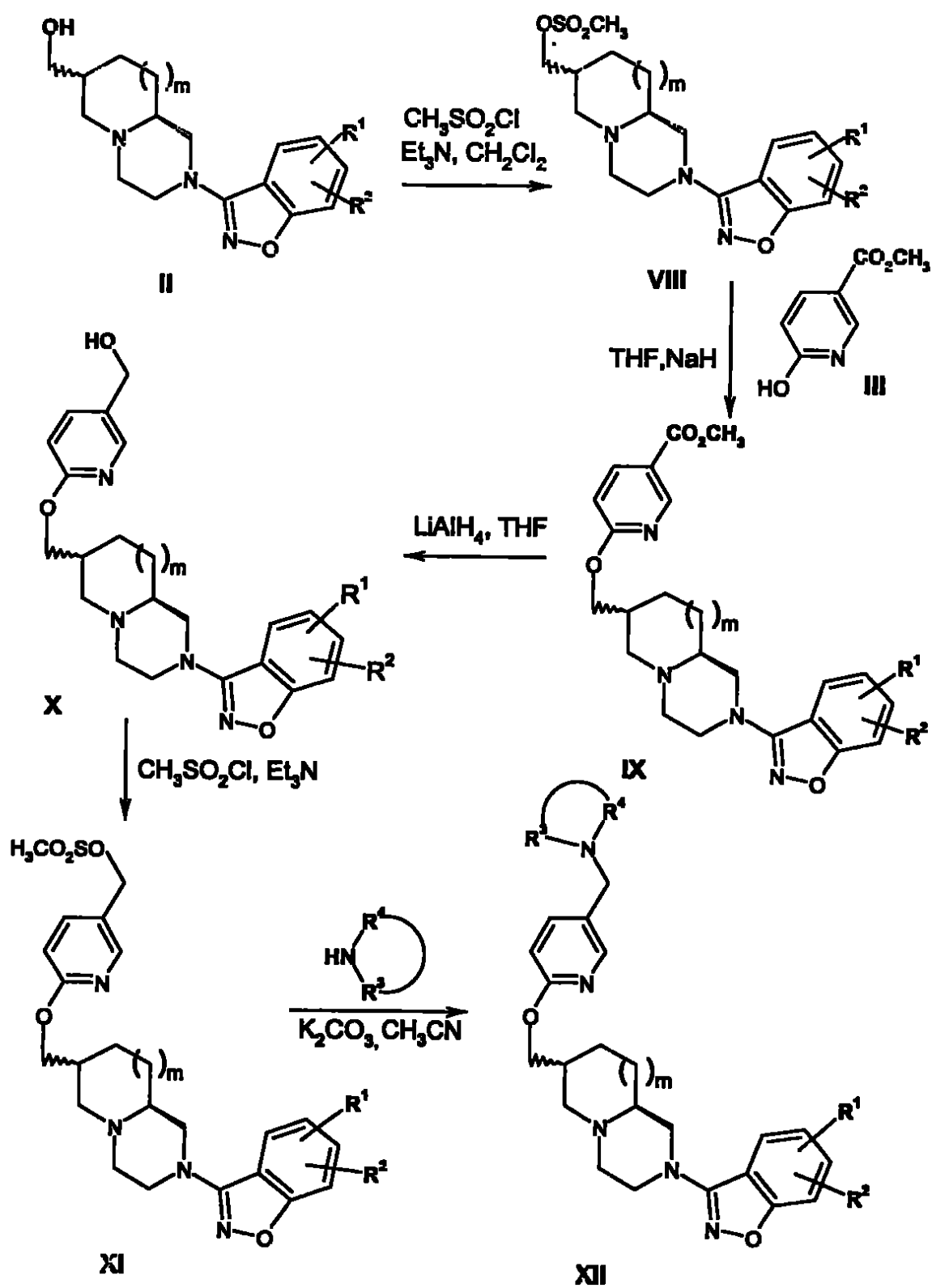
15 (7R, 9aS)-*trans*-Methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester.

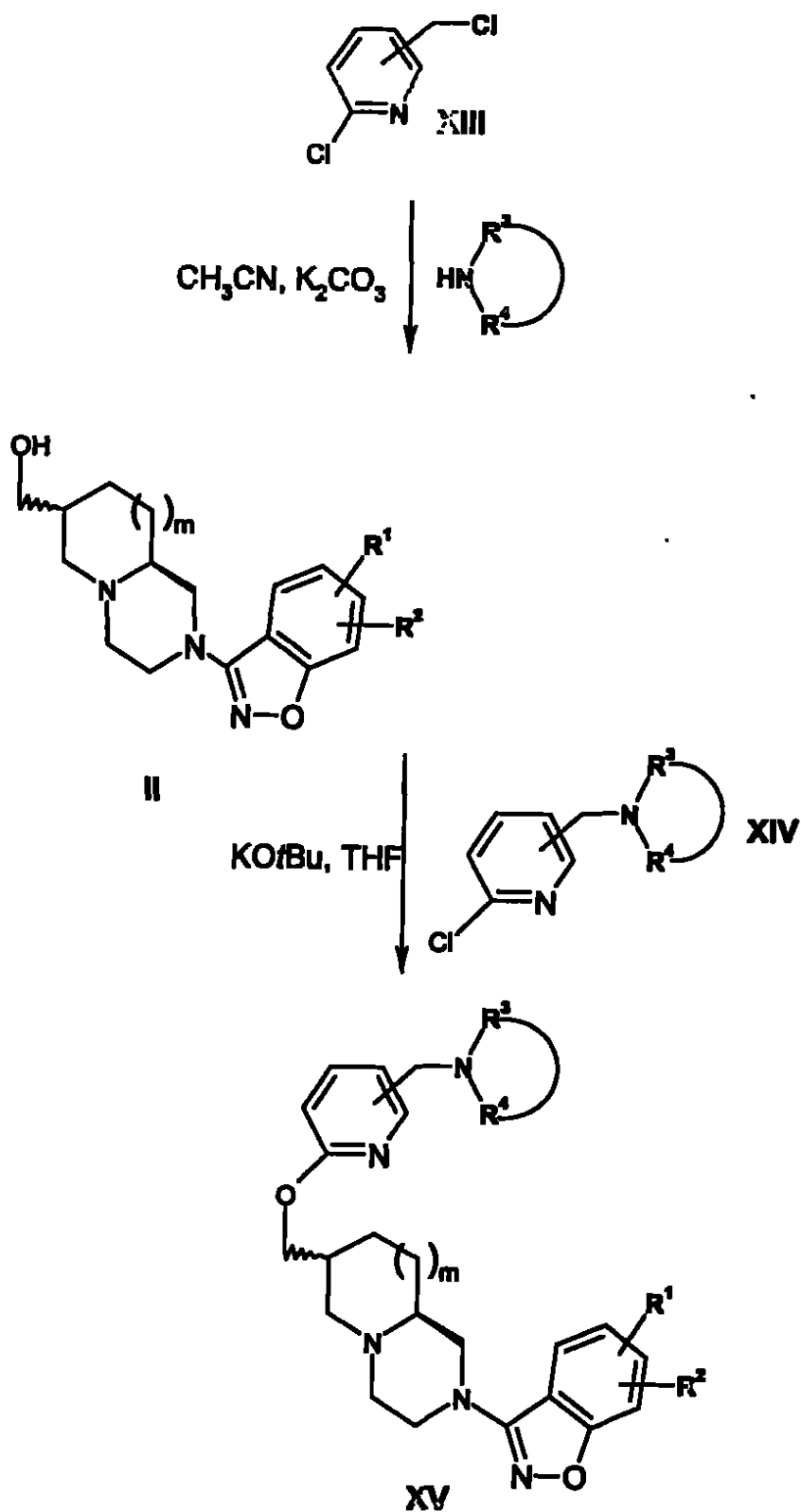
The following Schemes 1-5 illustrate, without limitation, representative ways to prepare compounds of Formula I. It will be appreciated that other methodology or variations may be employed and are contemplated.

SCHEME 1



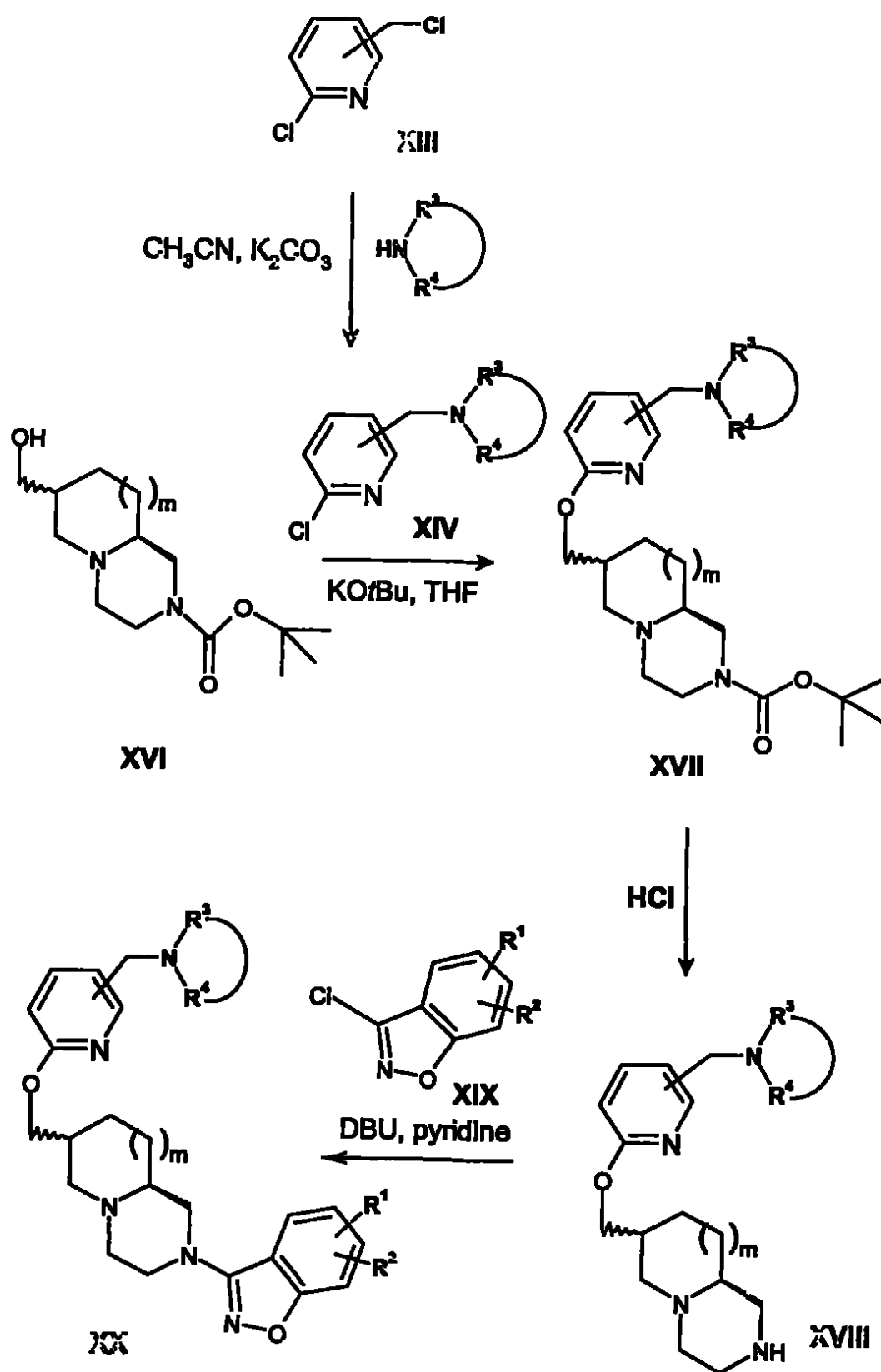
SCHEME 2



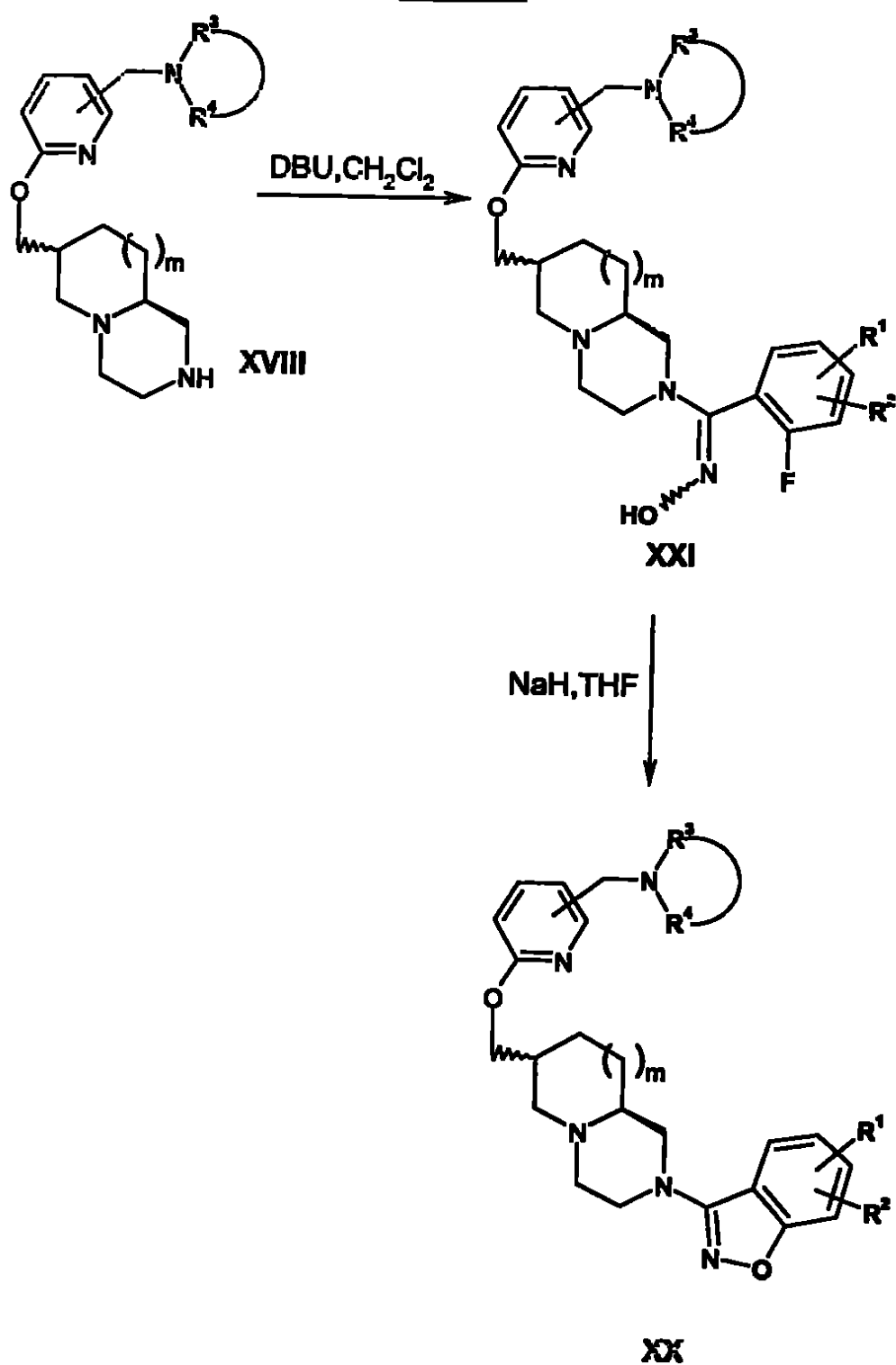
SCHEME 3

-19-

SCHEME 4



SCHEME 5



Scheme 1 illustrates a method of preparing compounds of Formula I having the (7R, 9aS)-*trans* or (7S, 9aS)-*cis* stereochemistry. Compounds with a (7S, 9aR) stereochemistry may also be prepared using analogs of said method or the other methods illustrated. Referring to Scheme 1, the known compound Formula II (e.g. Bright WO 99/52907) is
5 combined with the compound of Formula III, under Mitsunobu coupling conditions, in the presence of triphenylphosphine and a compound of the formula $RO_2CN=NCO_2R$ wherein R is methyl or ethyl, to form the compound of Formula IV. (See O. Mitsunobu, Synthesis, 1 (1981)). Suitable solvents for this reaction include tetrahydrofuran (THF), other ethers and halocarbon solvents, with THF being preferred. This reaction is generally conducted at a
10 temperature from about room temperature to about 65°C, for about 1 to about 24 hours. It is preferably conducted at about 50°C for about 4 to 18 hours.

Reduction of the compound of Formula IV yields the compound of Formula V. This reduction can be accomplished using lithium aluminum hydride or other aluminum hydrides as the reducing agent, in a solvent selected from, diethyl ether and other dialkyl ethers,
15 preferably diethyl ether, at a temperature from about -5°C to about room temperature, for about 0.5 to about 18 hours.

The compound of Formula V can then be converted into the compound of Formula VI by reacting it with methanesulfonyl chloride, in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine (TEA), in methylene chloride or another halocarbon solvent, at a temperature
20 from about -5°C to about room temperature, for a period of about 10 minutes to about 2 hours.

Reaction of the resulting compound of Formula VI with a compound of the formula HNR^3R^4 , wherein R^3 and R^4 , together with the nitrogen to which they are attached, form a ring as depicted in Scheme 1, yields the corresponding compound having Formula VII. Typically,
25 this last reaction is carried out in THF, N,N-dimethylformamide (DMF) or acetonitrile, or a mixture of two or more of the foregoing solvents, at a temperature from about room temperature to about 100°C, for a period from 1 to about 18 hours.

Scheme 2 illustrates a method of preparing compounds of Formula I having the (7R, 9aS)-*trans* or (7S, 9aS)-*cis* stereochemistry. Referring to Scheme 2, the compound of
30 Formula II can be converted into the compound of Formula VIII by reacting it with methanesulfonyl chloride, in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine (TEA), in methylene chloride or another halocarbon solvent, at a temperature from about -5°C to about room temperature, for a period of about 10 minutes to about 2 hours. The compound Formula VIII is combined with the compound of Formula III, under basic coupling conditions to
35 form the compound of Formula IX. Suitable bases include sodium hydride, potassium hydride, alkyl lithiums, sodium bis(trimethylsilyl)amides. Suitable solvents for this reaction include tetrahydrofuran (THF), other ethers, dimethylformamide, and N-methylpyrrolidinone

(NMP), with NMP being preferred. This reaction is generally conducted at a temperature from about room temperature to about 100°C, for about 1 to about 24 hours. It is preferably conducted between about 70°C and about 100°C. Generally, the reaction is run for a period for about 1 to 24 hours.

5 Reduction of the compound of Formula IX yields the compound of Formula X. This reduction can be accomplished using lithium aluminum hydride as the reducing agent, in a solvent selected from, diethyl ether and other dialkyl ethers, preferably diethyl ether, at a temperature from about -5°C to about room temperature, for about 0.5 to about 18 hours.

10 The compound of Formula X can then be converted into the compound of Formula XI by reacting it with methanesulfonyl chloride, in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine (TEA), in methylene chloride or another halocarbon solvent, at a temperature from about -5°C to about room temperature, for a period of about 10 minutes to about 2 hours.

15 Reaction of the compound of Formula XI with a compound of the formula HNR^3R^4 wherein R^3 and R^4 , together with the nitrogen to which they are attached, form a ring, as depicted in Scheme 2, yields the corresponding compound having Formula XII. Typically, this reaction is carried out in THF, N,N-dimethylformamide (DMF) or acetonitrile, or a mixture of two or more of the foregoing solvents, at a temperature from about room temperature to about 100°C, for a period from 1 to about 18 hours.

20 Scheme 3 illustrates a method of preparing compounds of the Formula I having the (7R, 9aS)-*trans* or (7S, 9aS)-*cis* stereochemistry. Referring to Scheme 3, the compound of Formula II can be converted into the compound of Formula XV by reacting it with a compound of Formula XIV with a suitable base such as potassium t-butoxide in tetrahydrofuran, other ethers, or dimethylformamide, or halocarbon solvents. Suitable bases include sodium
25 hydride, potassium hydride, alkyl lithiums, sodium bis(trimethylsilyl)amides. This reaction is generally conducted at a temperature from about room temperature to about 80°C, for about 1 to about 24 hours. It is preferably conducted at about 60°C for about 1 to 12 hours. Compound of the Formula XIV can be prepared from compound of Formula XIII using a compound of the formula HNR^3R^4 wherein R^3 and R^4 , together with the nitrogen to which they
30 are attached, form a ring, as depicted in Scheme 3, and a base such as potassium carbonate in a solvent such as acetonitrile. Suitable solvents for this reaction include tetrahydrofuran (THF), other ethers, dimethylformamide, and halocarbon solvents, with acetonitrile being preferred. Suitable bases include sodium hydride, potassium carbonate, sodium carbonate, alkyl lithiums, sodium or lithium bis(trimethylsilyl)amides, LDA. This reaction is generally
35 conducted at a temperature from about room temperature to about 80°C, for about 1 to about 24 hours. It is preferably conducted at about 60°C for about 1 to 12 hours.

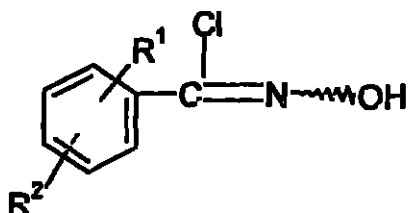
Scheme 4 illustrates a method of preparing compounds of the Formula I having the (7R, 9aS)-*trans* or (7S, 9aS)-*cis* stereochemistry. Referring to Scheme 4, the compound of Formula XVI can be converted into the compound of Formula XVII by reacting it with compound of Formula XIV with a suitable base such as potassium t-butoxide in tetrahydrofuran, other ethers, or dimethylformamide, or halocarbon solvents. Suitable bases include sodium hydride, potassium hydride, alkyl lithiums, sodium bis(trimethylsilyl)amides. This reaction is generally conducted at a temperature from about room temperature to about 80°C, for about 1 to about 24 hours. It is preferably conducted at about 60°C for about 1 to 12 hours. Compound of the Formula XIV can be prepared from compound of Formula XIII using a compound of the formula HNR^3R^4 wherein R^3 and R^4 , together with the nitrogen to which they are attached, form a ring, as depicted in Scheme 4, and a base such as potassium carbonate in a solvent such as acetonitrile. Suitable solvents for this reaction include tetrahydrofuran (THF), other ethers, dimethylformamide, and halocarbon solvents, with acetonitrile being preferred. This reaction is generally conducted at a temperature from about room temperature to about 80°C, for about 1 to about 24 hours. It is preferably conducted at about 60°C for about 1 to 12 hours.

The compound of Formula XVII is then deprotected to form the hydrochloric acid addition salt of the corresponding compound of Formula XVIII. This can be accomplished using anhydrous hydrochloric acid (HCl) in diethyl ether, another dialkyl ether or a halocarbon solvent at about room temperature. This reaction can also be carried out without a solvent using trifluoroacetic acid, in which case the bis(trifluoroacetic acid) addition salt is formed. This reaction is generally run from about 2 to about 18 hours.

The desired corresponding compound of Formula XX can be formed by reacting the compound of Formula XVIII from the foregoing reaction with the appropriate compound of Formula XIX wherein R^1 and R^2 are as defined above for Formula I, and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (DBU). This reaction is typically conducted in pyridine, at a temperature from about 50°C to about 110°C, for a period of about 1 to about 48 hours.

Scheme 5 is an alternate method of preparing compounds of a Formula I having the same stereochemistry at positions 7 and 9a as compounds of the Formula XX and wherein the aminomethyl sidechain on the phenoxy group can be attached at any position (i.e. ortho, meta or para) of that group. Referring to Scheme 5, the dihydrochloride salt of the appropriate compound of the Formula XVIII is reacted with syn, anti, or a mixture of the syn and anti isomers of a compound of the formula

-24-



(i.e. the appropriately substituted benzohydroximinoyl chloride), in the presence of a base such as DBU, to form the corresponding compound of Formula XXI. Suitable solvents for this reaction include chlorohydrocarbons such as chloroform and methylene chloride. Suitable reaction temperatures range from about -78°C to about 50°C. This reaction is preferably conducted at a temperature from about 20°C to about 40°C, for a period of about 0.5 to about 24 hours.

The resulting compound of Formula XXI can then be converted into the desired final product of Formula XX by reacting it with a strong nucleophilic organic base (e.g. n-butyl lithium) or sodium hydride. This reaction is typically conducted in a solvent such as toluene, DMF or THF, at a temperature from about room temperature to about 110°C for about 1 to 48 hours. Preferably, the solvent is a mixture of toluene and THF and the reaction is carried out at a temperature from about 80°C to about 100°C.

Unless indicated otherwise, the pressure conditions of each of the above reactions is not critical. Generally, the reactions will be conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at about ambient pressure (about one atmosphere).

The compounds of Formula I which are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the Formula I from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and subsequently convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained.

The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, e.g. salts containing pharmacologically acceptable anions, such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate,

saccharate, benzoate, methanesulfonate and pamoate, i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate), salts.

The compound of Formula I may advantageously be used in conjunction with one or more other therapeutic agents, for instance, different antidepressant agents such as tricyclic antidepressants (e.g. amitriptyline, dothiepin, doxepin, trimipramine, butriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, iprindole, lofepramine, nortriptyline or protriptyline), monoamine oxidase inhibitors (e.g. isocarboxazid, phenelzine or tranylcyclopramine) or 5-HT re-uptake inhibitors (e.g. fluvoxamine, sertraline, fluoxetine or paroxetine), and/or with antiparkinsonian agents such as dopaminergic antiparkinsonian agents (e.g. levodopa, preferably in combination with a peripheral decarboxylase inhibitor e.g., benserazide or carbidopa, or with a dopamine agonist e.g., bromocriptine, lisuride or pergolide). It may also be used with acetylcholinesterases such as donepezil. It is to be understood that the present invention covers the use of a compound of Formula I or a physiologically acceptable salt or solvate thereof in combination with one or more other therapeutic agents.

The compound of Formula I and the pharmaceutically acceptable salts thereof, in combination with a 5-HT re-uptake inhibitor (e.g. fluvoxamine, sertraline, fluoxetine or paroxetine), preferably sertraline, or a pharmaceutically acceptable salt or polymorph thereof (the combination of a compound of Formula I with a 5-HT re-uptake inhibitor is referred herein to as "the active combination"), are useful psychotherapeutics and may be used in the treatment or prevention of disorders the treatment or prevention of which is facilitated by modulating serotonergic neurotransmission such as hypertension, depression (e.g. depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, and post partum depression), generalized anxiety disorder, phobias (e.g. agoraphobia, social phobia and simple phobias), posttraumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature ejaculation, eating disorders (e.g. anorexia nervosa and bulimia nervosa), obesity, chemical dependencies (e.g. addictions to alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital, nicotine and benzodiazepines), cluster headache, migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, memory disorders (e.g. dementia, amnesic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD)), Parkinson's diseases (e.g. dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias), endocrine disorders (e.g. hyperprolactinaemia), vasospasm (particularly in the cerebral vasculature), cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders (involving changes in motility and secretion), negative symptoms of schizophrenia, premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male

impotence, cancer (e.g. small cell lung carcinoma), chronic paroxysmal hemicrania and headache (associated with vascular disorders).

Serotonin (5-HT) re-uptake inhibitors, preferably sertraline, exhibit positive activity against depression; chemical dependencies; anxiety disorders including panic disorder, generalized anxiety disorder, agoraphobia, simple phobias, social phobia, and post-traumatic stress disorder; obsessive-compulsive disorder; avoidant personality disorder and premature ejaculation in mammals, including humans, due in part to their ability to block the synaptosomal uptake of serotonin.

Sertraline, (1S-cis)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine, has the chemical formula $C_{17}H_{17}NCl_2$; its synthesis is described in U.S. Patent 4,536,518 incorporated herein by reference. Sertraline hydrochloride is useful as an antidepressant and anorectic agent, and is also useful in the treatment of depression, chemical dependencies, anxiety obsessive compulsive disorders, phobias, panic disorder, post traumatic stress disorder, and premature ejaculation.

Activity of the active combination as antidepressants and related pharmacological properties can be determined by methods (1)-(4) below, which are described in Koe, B. *et al.*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **226** (3), 686-700 (1983). Specifically, activity can be determined by studying (1) their ability to affect the efforts of mice in escaping a swim-tank (Porsolt mouse "behavior despair" test), (2) their ability to potentiate 5-hydroxytryptophan-induced behavioral symptoms in mice *in vivo*, (3) their ability to antagonize the serotonin-depleting activity of p-chloroamphetamine hydrochloride in rat brain *in vivo*, and (4) their ability to block the uptake of serotonin, norepinephrine and dopamine by synaptosomal rat brain cells *in vitro*. The ability of the active combination to counteract reserpine hypothermia in mice *in vivo* can be determined according to the methods described in U.S. Patent 4,029,731.

The compound of the invention may be administered either alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. The pharmaceutical compositions formed thereby can then be readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, liquid preparations, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can optionally contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus, the compound of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g. intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal (e.g. patch) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically

-27-

acceptable excipients such as binding agents (e.g. pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g. almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g. methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The compound of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g. in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. They may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use.

In a further aspect, this invention provides compositions of matter suitable for administration to a human patient as a solution (e.g., as an injectable or intranasally), comprising an inclusion complex of a salt of the compounds of the invention in a material such as cyclodextrin. Advantageously, in a preferred embodiment said inclusion complex provides an amount of compound of at least 2.5 mg/ml when the amount of compound provided by said complex is measured at a cyclodextrin concentration of 40% w/v in water. The inclusion complex of compound in cyclodextrin can first be isolated by drying, usually by lyophilization. The isolated dry inclusion complex can be stored at room temperature for periods up to two years and longer, and reconstituted into a product solution as needed. When a product solution is required, it can be made by dissolving the isolated inclusion complex in water (or other aqueous medium) in an amount sufficient to generate a solution of the required strength for oral or parenteral administration to patients. If parenteral administration is the chosen route of administration, intramuscular injection is preferred. The compounds may be formulated for fast dispersing dosage forms (fddf), which are designed to release the active ingredient in the oral cavity. These have often been formulated

using rapidly soluble gelatin-based matrices. These dosage forms are well known and can be used to deliver a wide range of drugs. Most fast dispersing dosage forms utilize gelatin as a carrier or structure-forming agent. Typically, gelatin is used to give sufficient strength to the dosage form to prevent breakage during removal from packaging, but once placed in the mouth, the gelatin allows immediate dissolution of the dosage form. Alternatively, various starches are used to the same effect.

The compound of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the compound of the invention is conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made e.g. from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch. (Other formulations that need to be added are: IM and Fast Dissolve FDDF)

A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above (e.g. depression) is about 0.1 to about 200 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g. migraine) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains about 20 mg to about 1000 mg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range of about 100 mg to about 10 mg. Administration may be several times daily, e.g. 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

In connection with the use of the compound of the invention with a 5-HT re-uptake inhibitor, preferably sertraline, for the treatment of subjects possessing any of the above conditions, it is to be noted that these may be administered either alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers by either of the routes previously indicated, and that such administration can be carried out in both single and multiple dosages. More particularly, the active combination can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e. they may be combined with various pharmaceutically-acceptable inert carriers in the form of

tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, aqueous suspension, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, such oral pharmaceutical formulations can be suitably sweetened and/or flavored by means of various agents of the type commonly employed for such purposes. In general, the compounds of formula I are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the total composition, i.e., in amounts which are sufficient to provide the desired unit dosage and a 5-HT re-uptake inhibitor, preferably sertraline, is present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the total composition, i.e. in amounts which are sufficient to provide the desired unit dosage.

A proposed daily dose of the compound of the invention in the combination formulation (a formulation containing the compound of the invention and a 5-HT re-uptake inhibitor) for oral, parenteral, rectal or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above is from about 0.01 mg to about 2000 mg, preferably from about 0.1 mg to about 200 mg of the active ingredient of Formula I per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

A proposed daily dose of a 5-HT re-uptake inhibitor, preferably sertraline, in the combination formulation for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above is from about 0.1 mg to about 2000 mg, preferably from about 1 mg to about 200 mg of the 5-HT re-uptake inhibitor per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

A preferred dose ratio of sertraline to an active compound of this invention in the combination formulation for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above is from about 0.00005 to about 20000; preferably from about 0.25 to about 2000.

Aerosol combination formulations for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains from about 0.01 mg to about 100 mg of the active compound of this invention, preferably from about 1 mg to about 10 mg of such compound. Administration may be several times daily, e.g. 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains from about 0.01 mg to about 2000 mg of a 5-HT re-uptake inhibitor, preferably sertraline, preferably from about 1 mg to about 200 mg of sertraline. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

As previously indicated, a 5-HT re-uptake inhibitor, preferably sertraline, in combination with compounds of Formula I are readily adapted to therapeutic use as antidepressant agents. In general, these antidepressant compositions containing a 5-HT re-uptake inhibitor, preferably sertraline, and a compound of Formula I are normally administered in dosages ranging from about 0.01mg to about 100mg per kg of body weight per day of a 5-HT re-uptake inhibitor, preferably sertraline, preferably from about 0.1 mg to about 10 mg per kg of body weight per day of sertraline; with from about 0.001 mg. to about 100 mg per kg of body weight per day of a compound of Formula I, preferably from about 0.01 mg to about 10 mg per kg of body weight per day of a compound of Formula I, although variations will necessarily occur depending upon the conditions of the subject being treated and the particular route of administration chosen.

The following Examples illustrate the preparation of various compounds of the present invention. Melting points are uncorrected. NMR data are reported in parts per million and are referenced to the deuterium lock signal from the sample solvent (deuteriochloroform unless otherwise specified). Specific rotations were measured at room temperature using the sodium D line (589 nm). Commercial reagents were utilized without further purification. THF refers to tetrahydrofuran. DMF refers to N,N-dimethylformamide. Chromatography refers to column chromatography performed using 47-61 mesh silica gel and executed under nitrogen pressure (flash chromatography) conditions. Room or ambient temperature refers to 20-25°C. All non-aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere for convenience and to maximize yields. Concentration at reduced pressure means that a rotary evaporator was used. The Examples are illustrative only; they are not to be construed as limiting the scope, spirit and variations of the invention.

Example 1

(7R, 9aS)-trans- Cyclohexyl-(6-[2-(5-fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)methoxy]-pyridin-2-ylmethyl)-amine

Step 1

(7R, 9aS)-trans-[2-(5-fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol

(Octahydro-quinazolin-3-yl)-methanol (5.42 g, 26.2 mmol), 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (12.9 ml, 85 mmol), and 3-chloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazole (5.54 g, 32.3 mmol) were dissolved in pyridine (18 ml), and then heated (110°C) with stirring for 18 hours. 10% aqueous sodium bicarbonate and methylene chloride (250 ml of each) were added, and the mixture was vigorously stirred. The aqueous phase was then re-extracted with three 100 ml portions of fresh methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to an amorphous solid (4.88 g). Flash chromatography of the entire sample (silica gel, 47-61 micron mesh; elution with

-31-

methanol/methylene chloride = 8.94 in volume) afforded the title compound (3.46 g, 43% yield) as an amorphous solid. MS m/z 306 (M+1).

Step 2

5 (7R, 9aS)-trans-6-[2-(5-Fluoro-benzod[1,2,5]oxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of the title compound of the previous step (3.05 g, 10.0 mmol), 6-methyl-2-hydroxypicolinate (1.91 g, 12.5 mmol), diethylazodicarboxylate (1.1 ml, 12.0 mmol), and triphenylphosphine (3.14 g, 12.0) were combined in tetrahydrofuran (35 ml). The solution was heated (50°C) and stirred for 18 hours. 10% aqueous sodium bicarbonate and methylene chloride (100 ml of each) were added, and the mixture was vigorously stirred. The aqueous phase was then re-extracted with three 50 ml portions of fresh methylene chloride. The combined organic extracts were, in turn, sequentially extracted with 1N aqueous sodium hydroxide and 10% aqueous sodium bicarbonate. The separated organic phase was dried (anhydrous sodium sulfate) and the solvent was removed *in vacuo*, yielding a tacky solid.

15 Flash chromatography of the sample afforded the title compound (2.14 g, 48% yield) as white solid. Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.18-1.78 (m, 3H), 1.90-2.15 (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 and 7.1 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 10.8 and 5.4 Hz), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H, J = 9.3 and 2.5 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 9.1 and 3.8 Hz), 7.63-7.69 (m, 2H); MS m/z 441.3 (M+H).

20

Step 3

(7R, 9aS)-trans-(6-[2-(5-Fluoro-benzod[1,2,5]oxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-yl)-methanol

To a well stirred, ice bath-chilled partial solution of the title compound of the previous step (440 mg, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), a 1.0M tetrahydrofuran solution of lithium aluminum hydride (1.2 ml, 1.20 mmol mmol) was added dropwise. The reaction mixture was then vigorously stirred at 0°C for 1 hour before quenching by cautious dropwise addition of a total of 1 ml 1N aqueous sodium hydroxide. After stirring at ambient temperature for 30 minutes, the mixture was dried with anhydrous sodium sulfate and then filtered through celite.

30 Solvent removal *in vacuo* afforded an oil. Flash chromatography of the sample afforded the title compound as white solid (162 mg; 39% yield). Diagnostic C¹³ NMR (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).

Step 4(7R, 9aS)-trans-Methanesulfonic acid 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl ester

To a well-stirred mixture of the title compound (162 mg, 0.39 mmol) of the previous
5 step (partially dissolved) and triethylamine (0.11 mL, 0.79 mmol) in methylene chloride (10
ml), at ambient temperature, methanesulfonyl chloride (34 μ l, 0.43 mmol) was added. The
reaction was stirred for 12 h before quenching with 10% aqueous sodium bicarbonate. The
reaction mixture was extracted with three 10 ml fresh portions of methylene chloride. The
combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated *in vacuo*.
10 The oil was purified by flash chromatography to afford the title compound as a white solid (58
mg, 30%). The product was used in the next step without further purification. Diagnostic ^1H
NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.16 (s, 3H); MS m/z 491.4 (M+H).

Step 5

The general procedure: A reaction mixture consisting of the mesylate title compound
15 from the previous step (0.035 mmol, 17.2 mg) and an appropriate amine (0.15 mmol) in
acetonitrile (1 ml) was stirred in a 2-dram vial at 90°C for 12 hours. After cooling, 0.75 mL of
sodium hydroxide and 2.2 mL of ethyl acetate was added to each vial. After agitation, the
organic layer was separated and passed through Na_2SO_4 (6 mL SPE column, 2g). The
extraction procedure was repeated 2 more times with methylene chloride. The solvent is
20 removed and the residue dissolved in 1.0 mL of DMSO and filtered through 0.45 MM Nylon
Acrodisc into 12X32 mm HPLC vials for purification. The amine (0.15 mmol) in 2-dram vials is
added the mesylate and 0.9 mL of dry acetonitrile. The reaction is shaken and heated at 80
°C for 12h in a sealed vial.

25 (7R, 9aS)-trans- Cyclohexyl-(6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-
pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl)-amine.

The title mesylate prepared above, (7R, 9aS)-trans-Methanesulfonic acid 6-[2-(5-
fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl
ester and cyclohexylamine were combined following Step 5 above. Purification using an
HPLC preparatory column provided the title compound: Waters Symmetry (C18, 5 μ M, 30X150
30 mm, Flow 20 mL/min, 0.1%TFA/ CH_3CN), RT = 6.66 min. MS m/z 493.6.

In Examples 2-18 the title compounds were prepared using the general procedure of
Example 1, Step 5, with purification using an HPLC preparatory column and all with Waters
Symmetry (C18, 5 μ M, 30X150 mm, Flow 20 mL/min, 0.1%TFA/ CH_3CN). The starting material
is indicated for each example:

Example 2

(7R, 9aS)-trans- 2-(Ethyl-(6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-ethanol.

Starting material: 2-ethyl-aminoalcohol. RT = 7.60 min. MS m/z 483.6

5

Example 3

(7R, 9aS)-trans- 7-[6-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxy-methyl]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine.

Starting material: 2,6 dimethylpiperidine. RT = 7.76 min. MS m/z 507.7

Example 4

10 (7R, 9aS)-trans- 1-(1-[6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-4-phenyl-piperidin-4-yl) ethanone.

Starting material: 4-acetyl-4-phenylpiperidine. RT = 7.78 min. MS m/z 597.1.

Example 5

15 (7R, 9aS)-trans- (1,2-Dimethyl-propyl)-(6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-

Starting material: 1,2-dimethyl-propylamine. RT = 7.89 min. MS m/z 481.6.

Example 6

(7R, 9aS)-trans- Cyclopropyl-(6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl)-amine.

20

Starting material: cyclopropylamine. RT = 3.87 min. MS m/z 451.2.

Example 7

(7R, 9aS)-trans- Cyclopropylmethyl-(6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl)-amine.

Starting material: cyclopropylmethyl-amine. RT = 3.91 min. MS m/z 465.3.

25

Example 8

(7R, 9aS)-trans- (4-Chloro-benzyl)-(6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl)-amine.

Starting material: 4-chloro-benzylamine. RT = 4.11 min. MS m/z 535.2.

Example 9

30 (7R, 9aS)-trans- (6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl)-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amine.

Starting material: 2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)ethylamine. RT = 3.77 min. MS m/z 522.3.

Example 10

35 (7R, 9aS)-trans- 2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxy-methyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine.

Starting material: N-methylpiperazine MS m/z 494.3.

Example 11

(7R, 9aS)-trans- 2-(5-Fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-7-(6-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxy)methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine.

Starting material: piperidine. RT = 3.88 min. MS m/z 479.3.

5

Example 12

(7R, 9aS)-trans- (6-[2-(5-Fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-dimethyl-amine.

Starting material: dimethylamine. RT = 3.82 min. MS m/z 439.2.

Example 13

10 (7R, 9aS)-trans- (6-[2-(5-Fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amine.

Starting material: tetrahydro-furan-2-ylmethylamine. RT = 3.89 min. MS m/z 495.3.

Example 14

15 (7R, 9aS)-trans- 7-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxy)methyl]-2-(5-fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine.

Starting material: 2,5-dimethyl-pyrrolidine RT = 3.92 min. MS m/z 493.3.

Example 15

(7R, 9aS)-trans- (6-[2-(5-Fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine.

20 Starting material: 2,2,2-trifluoro-ethylamine. RT = 3.91 min. MS m/z 493.2.

Example 16

(7R, 9aS)-trans- (6-[2-(5-Fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl-amine.

25 Starting material: 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylamine. RT = 3.74 min. MS m/z 551.3.

Example 17

(7R, 9aS)-trans- (6-[2-(5-Fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-pyrrolidin-1-yl-amine.

Starting material: 1-amino-pyrrolidine. RT = 3.84 min. MS m/z 480.3

30

Example 18

(7R, 9aS)-trans- 7-(6-Azepan-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxy)methyl)-2-(5-fluoro-benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine.

Starting material: cycloheptylamine. RT = 3.93 min. MS m/z 493.3.

Example 19**Step 1**

(7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol

5 (Octahydro-quinazolin-3-yl)-methanol (5.42 g, 26.2 mmol), 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (12.9 ml, 85 mmol), and 3-chloro-benzo[d]isoxazole (5.54 g, 32.3 mmol) were dissolved in pyridine (16 ml), and then heated (110°C) with stirring for 18 hours. 10% aqueous sodium bicarbonate and methylene chloride (250 ml of each) were added, and the mixture was vigorously stirred. The aqueous phase was then re-extracted with three 100 ml
10 portions of fresh methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to an amorphous solid (4.88 g). Flash chromatography of the entire sample (silica gel, 47-61 micron mesh; elution with methanol/methylene chloride = 6.94 in volume) afforded the title compound (3.46 g, 43% yield) as an amorphous solid.

15 MS m/z 306 (M+1).

Step 2

(7R,9aS)-trans-5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl(methoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a well-stirred mixture of the title compound (1.49 g, 5.0 mmol) of the previous step
20 (partially dissolved) and triethylamine (1.4 mL, 10.0 mmol) in methylene chloride (40 ml), at ambient temperature, methanesulfonyl chloride (0.88 mL, 5.5 mmol) was added. The reaction was stirred for 12 h before quenching with 10% aqueous sodium bicarbonate. The reaction mixture was extracted with three 10 ml fresh portions of methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated *in vacuo*.
25 The oil was purified by flash chromatography to afford the corresponding mesylate. The product was used in the next step without further purification.

To 5-methyl-2-hydroxynicotinate (0.92 g, 17 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) is added 0.18 g (6.0 mmol) of sodium hydride (60% in mineral oil). The reaction is heated to 100 °C for 1 h. The mesylate prepared above is dissolved in 10 mL of tetrahydrofuran and
30 added to the reaction mixture. The solution was heated (100°C) and stirred for 18 hours. The reaction was concentrated and filtered with ethyl ether. The separated organic phase was dried (anhydrous sodium sulfate) and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography of the sample afforded the title compound (440 mg, 21 % yield) as a off-white solid. Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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),
35 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 and 7.4 Hz), 4.27 (dd, 1H, J = 10.4 and 5.4 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 9.7 and 0.8

Hz), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.11 (dd, 1H, J = 8.7 and 2.4 Hz), and 8.76-8.78 (m, 1H).

Step 3

5 (7R, 9aS)-trans-[5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-methanol

To a well stirred, ice bath-chilled partial solution of the title compound of the previous step (991 mg, 2.35 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml), a 1.0M tetrahydrofuran solution of lithium aluminum hydride (4.7 ml, 4.70 mmol) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then vigorously stirred for 1 hour before quenching by cautious dropwise addition
10 (at 0°C) of a total of 1 ml 1N aqueous sodium hydroxide. After stirring at ambient temperature for 30 minutes, the mixture was dried with anhydrous sodium sulfate and then filtered through celite. Solvent removal *in vacuo* followed by flash chromatography of the sample afforded the title compound as a white solid (447 mg; 48% yield). Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.87 (d, 1H, J = 12.9 Hz), 3.96 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 4.06 (dd, 1H, J = 10.8 and 5.4 Hz), 4.59
15 (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 and 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).

Step 4

20 (7R, 9aS)-trans-Methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester

To a well-stirred mixture of the title compound (148 mg, 0.38 mmol) of the previous step (partially dissolved) and triethylamine (0.1 mL, 0.75 mmol) in methylene chloride (5 ml), at ambient temperature, methanesulfonyl chloride (40 µl, 0.05 mmol) was added. The reaction was then stirred for 1h before quenching with 10% aqueous sodium bicarbonate
25 (with 20 ml of methylene chloride added). The reaction mixture was extracted with three 10 ml fresh portions of methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a viscous oil. The product was used in the next step without further purification.

Step 5

30 The general procedure is as follows: A reaction mixture consisting of (7R, 9aS)-trans-Methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester from the previous step (0.03 mmol, 14.2 mg) and an appropriate amine (0.12 mmol) in acetonitrile (1 ml) was stirred in a 2-dram vial at 90°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue dissolved in 1.8 mL of DMSO and
35 filtered through 0.45 MM Nylon Acrodisc into 12X32 mm HPLC vials for purification.

In Examples 20-39 the title compounds were prepared using the general procedure of Example 19, Step 5, with purification using an HPLC preparatory column and all with Waters

-37-

Symmetry (C18, 5 μ M, 30X150 mm, Flow 20 mL/min, 0.1%TFA/CH₃CN). The starting material is indicated for each example:

Example 20

5 (7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-amine.

Starting material: 3-methyl-4-amino-isoxazole RT = 3.92 min. MS m/z 474.2.

Example 21

10 (7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-thiazol-2-yl-amine.

Starting material: 2-amino-thiazole. RT = 4.15 min. MS m/z 476.2

Example 22

15 (7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-amine.

Starting material: 3-methyl-5-amino-isoxazole. RT = 4.16 min. MS m/z 474.2

Example 23

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(3-methyl-pyridin-4-yl)-amine.

Starting material: 3-methyl-4-amino-pyridine. RT = 3.90 min. MS m/z 484.3

Example 24

20 (7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Starting material: 5-methyl-3-amino-pyrazole. RT = 3.85 min. MS m/z 473.3

Example 25

25 (7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(5-methyl-pyridin-2-yl)-amine.

Starting material: 5-methyl-2-amino-pyridine. RT = 4.18 min. MS m/z 484.3

Example 26

30 (7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(1H-pyrazol-3-yl)-amine.

Starting material: 3-amino-pyrazole. RT = 3.35 min. MS m/z 459.2.

Example 27

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(6-methyl-pyridin-2-yl)-amine.

Starting material: 6-methyl-2-amino-pyridine. RT = 3.86 min. MS m/z 484.3

Example 28

(7R, 9aS)-trans- 6-(2-Benzodioxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-pyridin-2-yl-amine. Starting material: 2-amino-pyridine. RT = 3.84 min. MS m/z 470.2

5

Example 29

(7R, 9aS)-trans- 6-(2-Benzodioxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-cyclopropylmethyl-amine.

Starting material: cyclopropyl-ethylamine. RT = 3.86 min. MS m/z 447.9

Example 30

10

(7R, 9aS)-trans- 6-(2-Benzodioxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amine.

Starting material: 2-(4-morphino)-ethylamine. RT = 3.88 min. MS m/z 506.3.

Example 31

15

(7R, 9aS)-trans- 6-(2-Benzodioxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-pyrimidin-4-yl-amine.

Starting material: 4-aminopyrimidine. RT = 3.86 min. MS m/z 471.2.

Example 32

20

(7R, 9aS)-trans- 6-(2-Benzodioxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-cyclopropyl-amine.

Starting material: cyclopropylamine. RT = 3.88 min. MS m/z 433.2

Example 33

25

(7R, 9aS)-trans- 6-(2-Benzodioxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine.

Starting material: 6-methoxy-2-amino-pyridine. RT = 3.99 min. MS m/z 500.3

Example 34

(7R, 9aS)-trans- 6-(2-Benzodioxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amine.

Starting material: 1-(2-pyrrolidino)-ethylamine RT = 3.89 min. MS m/z 490.3.

Example 35

30

(7R, 9aS)-trans- 2-Benzodioxazol-3-yl-7-[5-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine.

Starting material: 1-methylhomopiperazine. RT = 3.88 min. MS m/z 490.3.

Example 36

35

(7R, 9aS)-trans- 6-(2-Benzodioxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amine.

Starting material: 2-(aminomethyl)-tetrahydrofuran. RT = 3.89 min. MS m/z 477.2.

-39-

Example 37

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzod[*l*]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(1-phenyl-ethyl)-amine

Starting material: 1-phenyl-ethyl-amine. MS *m/z* 498.1 (M+1).

5

Example 38

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzod[*l*]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-pyridin-3-ylmethyl-amine

Starting material: 3-pyridyl-methylamine. MS *m/z* 485.1 (M+1).

Example 39

10 (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzod[*l*]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-pyridin-3-yl-amine

Starting material: 3-pyridyl-methylamine: HPLC prep column. MS *m/z* 471.1 (M+1).

Example 40

15 (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzod[*l*]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-thiazol-2-yl-amine.

Step 1

(7R,9aS)-trans-[2-benzod[*l*]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-*a*]pyrazin-7-yl]-methanol

20 (Octahydro-quinazolin-3-yl)-methanol (5.42 g, 26.2 mmol), 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (12.9 ml, 85 mmol), and 3-chloro-benzo[*d*]isoxazole (5.54 g, 32.3 mmol) were dissolved in pyridine (16 ml), and then heated (110°C) with stirring for 18 hours. 10% aqueous sodium bicarbonate and methylene chloride (250 ml of each) were added, and the mixture was vigorously stirred. The aqueous phase was then re-extracted with three 100 ml portions of fresh methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to an amorphous solid (4.88 g). Flash chromatography of the entire sample (silica gel, 47-81 micron mesh; elution with methanol/methylene chloride = 6.94 in volume) afforded the title compound (3.46 g, 43% yield) as an amorphous solid. MS *m/z* 306 (M+1).

25

Step 2

30 (7R, 9aS)-trans-6-(2-Benzod[*l*]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of the title compound of the previous step (4.07 g, 14.18 mmol), 6-methyl-2-hydroxypicolinate (3.25 g, 21.3 mmol), diethylazodicarboxylate (2.7 ml, 17.0 mmol), and triphenylphosphine (4.46 g, 17.0 mmol) were combined in tetrahydrofuran (50 ml). The solution was heated (50°C) and stirred for 18 hours. 10% aqueous sodium bicarbonate and methylene chloride (100 ml of each) were added, and the mixture was vigorously stirred. The aqueous phase was then re-extracted with three 50 ml portions of fresh methylene chloride.

35

The combined organic extracts were, in turn, sequentially extracted with 1N aqueous sodium hydroxide and 10% aqueous sodium bicarbonate. The separated organic phase was dried (anhydrous sodium sulfate) and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography of the sample afforded the title compound (3.39 g, 56% yield) as white solid. Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 and 2.5 Hz), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 3H); C13 NMR 52.9, 60.9, 110.8, 115.5, 119.2, 121.9, 122.9, 130.1, 139.4, 145.5, 164.3.

Step 3

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl-methanol]

To a well stirred, ice bath-chilled partial solution of the title compound of the previous step (2.76 g, 8.54 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml), a 1.0M tetrahydrofuran solution of lithium aluminum hydride (7.0 ml, 7.0 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour before quenching by cautious dropwise addition (at 0°C) of a total of 1 ml 1N aqueous sodium hydroxide. After stirring at ambient temperature for 30 minutes, the mixture was dried with anhydrous sodium sulfate and then filtered through celite. Solvent removal *in vacuo* afforded an oil. Flash chromatography of the sample afforded the title compound as a white solid (2.05 g; 50% yield). Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); C13 NMR 26.6, 58.5, 60.6, 64.1, 109.5, 110.8, 113.1, 122.1, 122.7, 129.9, 139.6, 164.2.

Step 4

(7R, 9aS)-trans-Methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester

To a well-stirred mixture of the title compound (2.05 g, 5.2 mmol) of the previous step (partially dissolved) and triethylamine (1.09 mL, 7.90 mmol) in methylene chloride (20 ml), at ambient temperature, methanesulfonyl chloride (0.45 mL, 5.7 mmol) was added. The reaction was stirred for 3h at rt before quenching with 10% aqueous sodium bicarbonate (with 20 ml of methylene chloride added). The reaction mixture was extracted with three 10 ml fresh portions of methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a viscous oil (2.21g, 90%). The product was used in the next step without further purification. Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.15 ppm.

Step 5**General procedure**

A reaction mixture consisting of the mesylate title compound from the previous step (0.03 mmol, 14.2 mg) and an appropriate amine (0.12 mmol) in acetonitrile (1 ml) was stirred
5 In a 2-dram vial at 80°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue dissolved in 1.8 mL of DMSO and filtered through 0.45 MM Nylon Acrodisc into 12X32 mm HPLC vials for purification.

In Examples 41-52 the title compounds were prepared using the general procedure of Example 40, Step 5, with Waters Symmetry (C18, 5 uM, 30X150 mm, Flow 20 mL/min,
10 0.1%TFA/CH₃CN). The starting material is indicated for each example:

Example 41

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-thiazol-2-yl-amine.

Starting material: 2-amino-thiazole and the mesylate from Step 4. RT = 8.50 min.
15 MS m/z 476.2

Example 42

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-(3-methyl-pyridin-4-yl)-amine.

Starting material: 4-amino-pyridine. RT = 8.58 min. MS m/z 484.3
20

Example 43

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Starting material: 5-methyl-2-amino-pyrazole. RT = 8.58 min. MS m/z 473.3.

Example 44

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-(5-methyl-pyridin-2-yl)-amine.

Starting material: 5-methyl-2-amino-pyridine. RT = 8.66 min. MS m/z 484.3
25

Example 45

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-(1H-pyrazol-3-yl)-amine.

Starting material: 3-amino-pyrazole. RT = 8.60 min. MS m/z 459.2.
30

Example 46

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-(6-methyl-pyridin-2-yl)-amine.

Starting material: 6-methyl-2-amino-pyridine. RT = 8.75 min. S m/z 484.3.
35

Example 47

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-pyridin-2-yl-amine.

Starting material: 2-amino-pyridine. RT = 8.50 min. MS m/z 470.2.

5

Example 48

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-cyclopropylmethyl-amine.

Starting material: aminomethyl-cyclopropane. RT = 8.65 min. MS m/z 447.3

Example 49

10

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amine.

Starting material: 2-(4-morpholino)ethylamine. RT = 8.17 min. MS m/z 506.3.

Example 50

15

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-pyrimidin-4-yl-amine.

Starting material: 4-amino-pyrazine. RT = 8.40 min. MS m/z 471.2.

Example 51

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine.

20

Starting material: 6-methoxy-3-amino-pyridine. RT = 8.88 min. MS m/z 500.3.

Example 52

(7R, 9aS)-trans- [6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amine.

Starting material: 2-pyrrolidino-ethylamine. RT = 8.16 min. MS m/z 490.3

25

Example 53

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl-diethyl-amine

Step 1

(Octahydro-quinazolin-3-yl)-methanol (5.42 g, 26.2 mmol), 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (12.9 ml, 85 mmol), and 3-chloro-benzo[d]isoxazole (5.54 g, 32.3 mmol) were dissolved in pyridine (16 ml), and then heated (110°C) with stirring for 18 hours. 10% aqueous sodium bicarbonate and methylene chloride (250 ml of each) were added, and the mixture was vigorously stirred. The aqueous phase was then re-extracted with three 100 ml portions of fresh methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to an amorphous solid (4.88 g). Flash chromatography of the entire sample (silica gel, 47-61 micron mesh; elution with methanol/methylene chloride = 6.94 in volume) afforded (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-

30

35

3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol: (3.46 g, 43% yield) as an amorphous solid. MS m/z 306 (M+1).

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (0.28 g, 1.7 mmole) in 3 mL of dry acetonitrile is added 0.36 mL (3.46 mmol) of diethylamine followed by 240 mg (1.73 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 280 mg (85% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-diethylamine. Diagnostic ^1H NMR (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).

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (336 mg, 1.17 mmol) is added 6 mL of tetrahydrofuran followed by 1.46 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-diethylamine (290 mg, 1.46 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 2h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 98 mg (22% yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 11.8, 27.2, 29.2, 36.3, 46.6, 48.5, 53.9, 54.2, 54.4, 59.0, 60.4, 66.9, 110.7, 110.9, 116.4, 122.4, 122.5, 127.7, 129.7, 140.0, 146.9, 161.3, 163.3, 164.2. MS m/z 405.4 (M+1).

Example 54

(7R, 9aS)-*trans*-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-pyrrolidin-3-ol

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (1.0 g, 6.2 mmole) in 10 mL of dry acetonitrile is added 1.03 mL (12.4 mmol) of (S)-3-hydroxy-pyrrolidine followed by 858 mg (6.2 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 2h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 20 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 900 mg (68% yield) of (S)-1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol. Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 35.1, 52.5, 58.7, 63.0, 71.4, 124.2, 133.4, 139.6, 149.9, 150.4; MS 213.2 (M+H).

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (193 mg, 0.67 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 2.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.66 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50°C and (S)-1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol (140 mg, 0.66 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 2h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate,

concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 52 mg (17 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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 ($M+1$).

5

Example 55

(7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (1.0 g, 6.3 mmole) in 10 mL of dry acetonitrile is added 1.05 mL (12.6 mmol) of (R)-3-hydroxy-pyrrolidine followed by 856 mg (6.2 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 2h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 20 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 1.03 g (77 % yield) of (R)-1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol. Diagnostic C^{13} NMR (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 ($M+H$).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (189 mg, 0.66 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 2.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.65 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50°C and (R)-1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol (138 mg, 0.65 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 2h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 40 mg (13 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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 ($M+1$).

25

Example 56

(7S, 9aS)-cis-7-(5-Azetidin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (0.34 g, 2.1 mmole) in 4 mL of dry acetonitrile is 389 mg (4.14 mmol) of azetidine-hydrochloride followed by 572 mg (4.14 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80°C for 3 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 200 mg (53% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-azetidine. Diagnostic ^1H NMR (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, $J = 8.3$ and 2.5 Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz); MS 183.2 ($M+H$).

35

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (255 mg, 0.88 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 2.5 mL of tetrahydrofuran followed by 1.10 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-azetidine (200 mg, 1.10 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 5h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 157 mg (41 % yield). Diagnostic C¹³ NMR (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).

Example 57

(7R, 9aS)-*trans*- [6-(2-Benzod]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (384 mg, 2.37 mmole) in 4 mL of dry acetonitrile is 0.51 mL (4.74 mmol) of 1-methyl-2-methoxyethylamine followed by 328 mg (2.37 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 3 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 395 mg (78% yield) of (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine. Diagnostic ¹H NMR (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 and 2.5 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 1.6 Hz); MS 215.2 (M+H).

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (344 mg, 1.20 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 8 mL of tetrahydrofuran followed by 1.5 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine (325 mg, 1.50 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 308 mg (55 % yield). Diagnostic C¹³ NMR (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).

Example 58**(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-cyclopentyl-methyl-amine**

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (318 mg, 1.96 mmole) in 4 mL of dry acetonitrile is 395 mg (3.92 mmol) of *N*-methylcyclopentylamine followed by 270 mg (1.96 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 340 mg (77% yield) of (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-cyclopentyl-methyl-amine. Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.40-1.90 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.78-2.89 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 7.28 (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).

To 7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (350 mg, 1.21 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 8 mL of tetrahydrofuran followed by 1.52 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-cyclopentyl-methyl-amine (340 mg, 1.52 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 5 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 271 mg (47 % yield). Diagnostic C¹³ NMR (100 MHz, CDCl₃) 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).

Example 59**(7R, 9aS)-trans-N-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-N,N'-dimethyl-ethane-1,2-diamine**

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (586 mg, 3.62 mmole) in 8 mL of dry acetonitrile is 756 mg (7.24 mmol) of *N,N'*-dimethylethylenediamine followed by 500 mg (3.62 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 1 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 400 mg (52 % yield) of N-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-N,N'-dimethyl-ethane-1,2-diamine. Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 and 2.5 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 1.6 Hz); MS 214.2 (M+H).

To 7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (273 mg, 0.95 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 6 mL of tetrahydrofuran followed by 1.19 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The

reaction is heated for 30 min. at 50 °C and N-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-N,N'-dimethylethane-1,2-diamine (253 mg, 1.19 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 25 mg (5 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 2.8, 27.1, 29.2, 31.8, 35.3, 38.3, 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).

Example 60

10 (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methyl-aziridin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxy-methyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (352 mg, 2.17 mmole) in 4 mL of dry acetonitrile is 0.4 mL (4.34 mmol) of 2-methyl-aziridine followed by 300 mg (2.17 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 66 mg (17 % yield) of 2-Chloro-5-(2-methyl-aziridin-1-ylmethyl)-pyridine. Diagnostic ^1H NMR (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 and 2.5 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 1.7 Hz); MS 183.2 (M+H).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (83 mg, 0.29 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.36 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 2-Chloro-5-(2-methyl-aziridin-1-ylmethyl)-pyridine (66 mg, 0.36 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 20 mg (16 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 61

(7R, 9aS)-trans-7-(5-Azepan-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (419 mg, 2.59 mmole) in 5 mL of dry acetonitrile is 512 mg (5.18 mmol) of azacycloheptane followed by 358 mg (2.59 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and

dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 340 mg (59 % yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-azepane. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.40-1.70 (m, 8H), 2.50-2.65 (m, 4H), 3.85 (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).

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (284 mg, 0.99 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 6 mL of tetrahydrofuran followed by 1.24 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-azepane (278 mg, 1.24 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 37 mg (8 % yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 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).

Example 62

(7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]oxyethyl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (369 mg, 2.28 mmole) in 5 mL of dry acetonitrile is 521 mg (4.52 mmol) of (S)-(+)-2-(methoxymethyl)pyrrolidinone followed by 314 mg (2.28 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 55 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 450 mg (82 % yield) of 2-Chloro-5-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridine. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (287 mg, 1.00 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 6 mL of tetrahydrofuran followed by 1.25 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 2-Chloro-5-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridine (300 mg, 1.25 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 5 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 177 mg (36 % yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 22.8, 27.1, 28.5, 29.2, 36.3, 48.5, 53.9, 54.4, 56.1, 59.0, 59.3, 60.3, 62.8, 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).

Example 63

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-tert-butyl-amine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (537 mg, 3.31 mmol) in 7 mL of dry acetonitrile is 0.7 mL (6.62 mmol) of *tert*-butylamine followed by 457 mg (3.31 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 12 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 387 mg (59 % yield) of *tert*-Butyl-(6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amine. Diagnostic ^1H NMR (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, $J = 8.3$ and 2.5 Hz), 8.33 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz); MS 199.2 (M+H).

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (222 mg, 0.77 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 4 mL of tetrahydrofuran followed by 0.96 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and of *tert*-Butyl-(6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amine (190 mg, 0.96 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 150 mg (43 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 64

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-tert-butyl-methyl-amine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (570 mg, 3.52 mmol) in 7 mL of dry acetonitrile is 608 mg (7.04 mmol) of *N*-methyl-*t*-butylamine followed by 488 mg (3.52 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 12 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 420 mg (58 % yield) of *N*-methyl-*tert*-Butyl-(6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amine. Diagnostic ^1H NMR (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).

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (226 mg, 0.79 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 4 mL of tetrahydrofuran followed by 0.98 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and of of *N*-methyl-*tert*-Butyl-(6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amine (206 mg, 0.98 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 111 mg (30 % yield). Diagnostic C¹³ NMR (100 MHz, CDCl₃) 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).

Example 65

(7R, 9aS)-*trans*-2-Benzodisoxazol-3-yl-7-(5-thiazolidin-3-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (500 mg, 3.08 mmole) in 4 mL of dry acetonitrile is added 0.42 mL (6.17 mmol) of thiazolidine followed by 852 mg (6.17 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 275 mg (42% yield) of 2-Chloro-5-thiazolidin-3-ylmethyl-pyridine. Diagnostic C¹³ NMR (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).

To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (134 mg, 0.47 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.58 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and of of 2-Chloro-5-thiazolidin-3-ylmethyl-pyridine (124 mg, 0.58 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 184 mg (84 % yield). Diagnostic C¹³ NMR (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).

Example 66

(7R, 9aS)-*trans*-2-Benzodisoxazol-3-yl-7-(5-imidazol-1-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (500 mg, 3.08 mmole) in 4 mL of dry acetonitrile is added 420 mL (6.17 mmol) of imidazole followed by 852 mg (6.17 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 20 h. After cooling, the reaction

mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 410 mg (89% yield) of 2-Chloro-5-imidazol-1-ylmethyl-pyridine. Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 47.7, 119.2, 124.9, 130.6, 131.1, 137.5, 137.8, 148.6, 151.8; MS 194.2 (M+H).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (237 mg, 0.83 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 4 mL of tetrahydrofuran followed by 1.03 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and of 2-Chloro-5-imidazol-1-ylmethyl-pyridine (200 mg, 1.03 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 229 mg (62 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 67

(7R,9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl]-cyclohexyl-methyl-amine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (500 mg, 3.08 mmole) in 8 mL of dry acetonitrile is 384 mg (3.39 mmol) of *N*-methylcyclohexylamine followed by 468mg (3.39 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 700 mg (95% yield) of (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-cyclohexyl-methyl-amine. C^{13} NMR 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).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (263 mg, 0.92 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 4 mL of tetrahydrofuran followed by 1.15 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and of (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-cyclohexyl-methyl-amine (274 mg, 1.15 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 203 mg (45 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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, 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).

Example 68

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzodioxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-dimethyl-amine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (509 mg, 3.14 mmol) in 7 mL of dry acetonitrile is added 3.14 mL (6.28 mmol) of a 2M solution of dimethylamine in THF followed by 434 mg (3.14 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 55 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 194 mg (36% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-dimethylamine. Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 45.5, 60.7, 124.2, 133.6, 139.7, 150.2, 150.4; MS 173.2 (M+H).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (430 mg, 1.50 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 10 mL of tetrahydrofuran followed by 1.87 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-dimethylamine (320 mg, 1.87 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 3 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 270 mg (43 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 69

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzodioxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-ethyl-methyl-amine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (1.0 g, 6.17 mmol) in 11 mL of dry acetonitrile is added 1.06 mL (12.3 mmol) of methylethylamine followed by 850 mg (6.17 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 5 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 1.0 g (87% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-methylethylamine. Diagnostic ^1H NMR (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 and 5.8Hz); MS (187.2 (M+H).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (480 mg, 1.60 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 10 mL of tetrahydrofuran followed by 2.0 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-methylethylamine

(370 mg, 2.00 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 3 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 400 mg (57 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 70

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (1.0 g, 6.17 mmole) in 11 mL of dry acetonitrile is added 1.30 mL (12.3 mmol) of 2-amino-1-methoxypropane followed by 850 mg (6.17 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 5 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 640 mg (48% yield) of (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine. Diagnostic C^{13} NMR (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)).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (279 mg, 0.98 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 7 mL of tetrahydrofuran followed by 1.22 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine (263 mg, 1.22 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 3 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 210 mg (46 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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, 148.5, 161.3, 163.4, 164.2. MS m/z 466.5 (M+1).

Example 71

(7R, 9aS)-trans- 2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxy-methyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (498 mg, 3.07 mmole) in 8 mL of dry acetonitrile is added 0.63 mL (6.14 mmol) of 2-methyl-pyrrolidinone followed by 424 mg (3.07 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 2 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 500 mg (78% yield) 2-Chloro-5-(2-

methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridine. Diagnostic ^1H NMR (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 (m, 1H), 2.86 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 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 ($M+H$).

- 5 To (7R,9aS)-*trans*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (177 mg, 0.62 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 3 mL of tetrahydrofuran followed by 0.77 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 2-Chloro-5-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridine (162 mg, 0.77 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 3 h and quenched
10 with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solid purified by silica gel chromatography to provide the title compound 235 mg (82 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

15 Example 72

(7S, 9aS)-*cis*-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]piazine

Step 1

- (Octahydro-quinazolin-3-yl)-methanol (18.8 g, 90.7 mmol), 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (43.4 ml, 290.2 mmol), and 3-chloro-benzo[d]isoxazole (13.9 g, 90.7 mmol) were
20 dissolved in pyridine (60 ml), and then heated (95°C) with stirring for 18 hours. Water (300 mL) and methylene chloride (250 ml of each) were added, and the mixture was vigorously stirred. The aqueous phase was then re-extracted with three 100 ml portions of fresh methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate)
25 and concentrated *in vacuo* to an amorphous solid. Flash chromatography of the reaction mixture afford (7S,9aS)-*cis*-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (7.08 g, 27% yield) as a white solid. Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

- 30 To a solution of 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (578 mg, 3.57 mmole) in 7 mL of dry acetonitrile is added 0.71 mL (7.14 mmol) of piperidine followed by 493 mg (3.57 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 20 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by
35 silica gel chromatography to provide 581 mg (77% yield) of 2-Chloro-5-piperidin-1-ylmethyl-pyridine. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.40-1.85 (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 ($M+H$).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (170 mg, 0.59 mmol) prepared above is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.74 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 2-Chloro-5-piperidin-1-ylmethyl-pyridine (155 mg, 0.74 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 3 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 176 mg (65 % yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 24.5, 25.0, 25.3, 26.1, 33.5, 48.4, 53.9, 54.4, 58.7, 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).

Example 73

(7S,9aS)-cis-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-dimethyl-amine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine. The reaction provided 194 mg (36% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-dimethylamine. Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 45.5, 60.7, 124.2, 133.6, 139.7, 150.2, 150.4; MS 173.2 (M+H).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (155 mg, 0.54 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.68 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-dimethylamine (115 mg, 0.68 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 3 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 151 mg (66 % yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 25.0, 25.3, 33.5, 45.2, 48.5, 53.9, 54.4, 58.7, 60.6, 60.9, 67.0, 110.6, 110.9, 116.4, 122.4, 126.6, 129.6, 140.0, 147.3, 161.3, 163.6, 164.1. MS m/z 422.5 (M+1).

Example 74

(7S,9aS)-cis-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-ethyl-methyl-amine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using The reaction provided 1.0 g (87% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-methylethylamine. Diagnostic ^1H NMR (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 and 5.8 Hz); MS 187.2 (M+H).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (146 mg, 0.51 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of

tetrahydrofuran followed by 0.64 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-methylethylamine (118 mg, 0.64 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 4 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 112 mg (50 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 75

(7S,9aS)-cis-[6-(2-Benzod[*l*]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-cyclopentyl-methyl-amine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using *N*-methylcyclopentylamine. The reaction provided 340 mg (77% yield) of (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-cyclopentyl-methyl-amine. Diagnostic ^1H NMR (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).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-*a*]pyrazin-7-yl]-methanol (147 mg, 0.51 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.64 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-cyclopentyl-methyl-amine (143 mg, 0.64 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 5 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 150 mg (62 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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)

Example 76

(7S,9aS)-cis-[6-(2-Benzod[*l*]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using 1-methyl-2-methoxyethylamine. The reaction provided 395 mg (78% yield) of (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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, $J = 8.3$ and 2.5 Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz); MS 215.2 (M+H).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-*a*]pyrazin-7-yl]-methanol (152 mg, 0.53 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.66 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The

reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine (141 mg, 0.66 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 20 mg (5 % yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 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)

Example 77

(7S, 9aS)-cis-7-(5-Azetidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using azetidine-hydrochloride. The reaction provided 200 mg (53% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-azetidine. Diagnostic ^1H NMR (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), 7.81 (dd, 1H, $J = 8.3$ and 2.5 Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz); MS 183.2 (M+H).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (151 mg, 0.53 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.66 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-azetidine (120 mg, 0.66 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 5 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 162 mg (71 % yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 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).

Example 78

(7S, 9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methyl-aziridin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using 2-methyl-aziridine. The reaction provided 66 mg (17 % yield) of 2-Chloro-5-(2-methyl-aziridin-1-ylmethyl)-pyridine. Diagnostic ^1H NMR (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, $J = 8.3$ and 2.5 Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz); MS 183.2 (M+H).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (179 mg, 0.62mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.78 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 2-Chloro-5-(2-methyl-aziridin-1-ylmethyl)-pyridine

(142 mg, 0.78 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 98 mg (36 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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).

Example 79

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzodioxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine

Step 1: To a solution of 2-chloro-6-(bromomethyl)pyridine (490 mg, 2.37 mmole) in 5 mL of dry acetonitrile is added 0.51 mL (4.74 mmol) of 2-methoxy-N-methylethylamine and 328 mg (2.37 mmol) of potassium carbonate. The reaction is heated at 80 °C for 2 h. After cooling, the reaction mixture is quenched with 5 mL of water, extracted three-times with methylene chloride, and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent provided an oil which was purified by silica gel chromatography to provide 478 mg (94% yield) of (6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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), 7.80-7.84 (m, 1H); MS 215.2 (M+H).

Step 2: To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (171 mg, 0.60 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 3 mL of tetrahydrofuran followed by 0.74 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine (158 mg, 0.74 mmol) is added. The solution is heated at 50 °C for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 194 mg (70 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 27.2, 29.2, 36.4, 43.2, 48.5, 53.9, 54.4, 56.8, 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).

Example 80

(7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzodioxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-ol

Following the general procedure described in Step 1 of Example 79 and using 3-hydroxy-pyrrolidine. The reaction provided 584 mg (90% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol. Diagnostic ^1H NMR (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 and 5.4 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 10.4 Hz),

-59-

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).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (184 mg, 0.68 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 3 mL of tetrahydrofuran followed by 0.85 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol (180 mg, 0.85 mmol) is added. The solution is heated at 50 °C for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 38 mg (11 % yield). MS m/z 464.5 (M+1).

Example 81

(7R,9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-dimethyl-amine

Following the general procedure described in Step 1 of Example 79 and using dimethylamine. The reaction provided 358 mg (81% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-dimethylamine. Diagnostic ¹H NMR (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), and 7.61-7.65 (m, 1H); MS 171.2 (M+H).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (207 mg, 0.72 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 3 mL of tetrahydrofuran followed by 0.90 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-dimethylamine (153 mg, 0.90 mmol) is added. The solution is heated at 50 °C for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 258 mg (85 % yield). Diagnostic C¹³ NMR (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).

Example 82

(7R,9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-cyclohexyl-methyl-amine

Following the general procedure described in Step 1 of Example 79 and using *N*-methylcyclohexylamine. The reaction provided 598 mg (99% yield) of (6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-cyclohexyl-methyl-amine. Diagnostic ¹H NMR (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).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (122 mg, 0.43 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 3 mL of

tetrahydrofuran followed by 0.53 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-cyclohexyl-methylamine (126 mg, 0.53 mmol) is added. The solution is heated at 50 °C for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 72 mg (34 % yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 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, 66.7, 106.5, 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).

Example 83

10 (7S, 9aS)-cis-[6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-cyclohexyl-methyl-amine

Following the general procedure described in Step 1 of Example 79 and using *N*-methylcyclohexylamine. The reaction provided 598 mg (99% yield) of (6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-cyclohexyl-methyl-amine. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrdo-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (122 mg, 0.43 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.53 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-cyclohexyl-methylamine (126 mg, 0.53 mmol) is added. The solution is heated at 50 °C for 12h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 80 mg (38 % yield). Diagnostic ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 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, 106.4, 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)

Example 84

30 (7S, 9aS)-cis-[6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-dimethyl-amine

Following the general procedure described in Step 1 of Example 79 and using dimethylamine. The reaction provided 356 mg (81% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-dimethylamine. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.30 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), and 7.61-7.65 (m, 1H); MS 171.2 (M+H).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrdo-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (116 mg, 0.40 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.50 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-dimethylamine (85

mg, 0.50 mmol) is added. The solution is heated at 50 °C for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 67 mg (40 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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).

Example 85

(7S, 9aS)-cis-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine

Following the general procedure described in Step 1 of Example 79 and using 2-methoxy-N-methylethylamine. The reaction provided 478 mg (94% yield) of (6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (115 mg, 0.40 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.50 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50°C and (6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine (107 mg, 0.50 mmol) is added. The solution is heated at 50°C for 12h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 124 mg (67 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 86

(7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl-(R)-pyrrolidin-3-ol

Following the general procedure described in Step 1 of Example 79 and using (R)-3-hydroxy-pyrrolidine. The reaction provided 612 mg (93% yield) of (R)-1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz) 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 and 5.4 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 2.98-3.00 (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).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (182 mg, 0.63 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 3 mL of tetrahydrofuran followed by 0.79 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The

reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (R)-1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol (168 mg, 0.79 mmol) is added. The solution is heated at 50 °C for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solide purified by silica gel chromatography to provide the title compound 43 mg (15 % yield). Diagnostic ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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).

Example 87

(7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl-(S)-pyrrolidin-3-ol

Following the general procedure described in Step 1 of Example 79 and using (S)-3-hydroxy-pyrrolidine. The reaction provided 584 mg (90% yield) of (S)-1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol. Diagnostic ¹H NMR (400 MHz) 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 and 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).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (186 mg, 0.65 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 3 mL of tetrahydrofuran followed by 0.81 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (S)-1-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol (172 mg, 0.81 mmol) is added. The solution is heated at 50 °C for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solide purified by silica gel chromatography to provide the title compound 38 mg (13 % yield). Diagnostic ¹³C NMR (1400 MHz, CDCl₃) 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).

Example 88

(7S, 9aS)-cis-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-cyclohexyl-methyl-amine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using *N*-methylcyclohexylamine. The reaction provided 700 mg (95% yield) of (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-cyclohexyl-methyl-amine. Diagnostic C¹³ NMR (100 MHz, CDCl₃) 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).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (129 mg, 0.45 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2 mL of tetrahydrofuran followed by 0.56 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-cyclohexyl-methyl-

amine (133 mg, 0.56 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 12 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 115 mg (52 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 89

(7S, 9aS)-cis-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl-pyrrolidin-(S)-3-ol

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using (S)-3-hydroxy-pyrrolidine. The reaction gave 900 mg (68% yield) of (S)-1-[6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol. Diagnostic C^{13} NMR (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).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (196 mg, 0.68 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.85 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*-butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (S)-1-[6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol (180 mg, 0.85 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 2 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 37 mg (12 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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).

Example 90

(7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using pyrrolidine. The reaction gave 900 mg (68% yield) of 1-[6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidine. Diagnostic ^1H NMR (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 and 2.5 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 2.1 Hz).

To (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (215 mg, 0.75 mmol) prepared as in Step 1, example 53 is added 2.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.94 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*-butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-[6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidine (184 mg, 0.94 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 2 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title

compound 223 mg (67 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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, 66.9, 110.7, 110.9, 116.4, 122.3, 122.5, 127.6, 129.7, 139.9, 146.9, 161.3, 163.4, and 164.2. MS m/z 446.1 ($M+1$).

Example 81

5 (7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using pyrrolidine. The reaction provided 900 mg (68% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidine. Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.75-1.78 (m, 4H), 2.45-2.49 (m, 4H), 3.57
10 (s, 3H), 7.25 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 7.64 (dd, 1H, $J = 8.3$ and 2.5 Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz).

To (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (215 mg, 0.75 mmol) prepared as in Step 4, example 1 is added 2.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.94 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidine (184
15 mg, 0.94 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 2h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 22 mg (5 % yield). Diagnostic ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.19 (1H, dq, $J = 13.2$ and 3.6 Hz), 1.39 (dq, 1H, $J = 13.2$ and 3.6 Hz), 1.71-2.0 (m, 8H), 2.16-2.21 (m, 3H), 2.49 (dt,
20 1H, $J = 11.6$ and 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, $J = 12.0$ and 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, $J = 10.6$ and 7.6 Hz), 4.22 (dd, 1H, $J = 10.8$ and 5.2 Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H, $J = 8.4$ and 2.0 Hz), 7.39 (dd, 1H, $J = 9.2$ and 3.6 Hz), and 8.03 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz); MS m/z 466.3 ($M+1$).

25

Example 92

(7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-piperidin-4-ol

To a well-stirred mixture of (7R, 9aS)-trans-[5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-methanol (120 mg, 0.30 mmol) and
30 triethylamine (0.5 mL, 0.35 mmol) in methylene chloride (5 ml), at ambient temperature, methanesulfonyl chloride (40 μ l, 0.05 mmol) was added. The reaction was then stirred for 1h before quenching with 10% aqueous sodium bicarbonate (with 20 ml of methylene chloride added). The reaction mixture was extracted with three 10 ml fresh portions of methylene chloride. The combined organic extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and
35 concentrated *in vacuo* to afford the title compound. The product was used in the next step without further purification.

A reaction mixture consisting of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester from the previous step and 4-hydroxypiperidine (15 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (1 ml) was stirred in a 2-dram vial at 50°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to provide 20 mg (80%) of the title compound. Diagnostic C¹³ NMR (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).

Example 93

10 (7S, 9aS)-cis-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidin-(R)-3-ol

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using (R)-3-hydroxy-pyrrolidine. The reaction gave 900 mg (68% yield) of (R)-1-[6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol. Diagnostic C¹³ NMR (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).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (176 mg, 0.61 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 2.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.77 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and (R)-1-[6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol (163 mg, 0.77 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 2h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 27 mg (10 % yield). Diagnostic C¹³ NMR (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).

Example 94

(7R, 9aS)-trans-7-(5-Azetidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using azetidine-hydrochloride. The reaction gave 200 mg (53% yield) of 1-[6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl]-azetidine. Diagnostic ¹H NMR (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 and 2.5 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 2.5 Hz); MS 183.2 (M+H).

To (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (95 mg, 0.31 mmol) prepared as in Step 4, example 1 is added 2.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.39 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-[6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl]-azetidine (71 mg,

0.39 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 5 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 68 mg (49 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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 ($M+1$).

Example 95

(7R, 9aS)-trans- (6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl)-dimethyl-amine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using dimethylamine. The reaction provided 194 mg (36% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-dimethylamine. Diagnostic C^{13} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 45.5, 60.7, 124.2, 133.6, 139.7, 150.2, 150.4; MS 173.2 ($M+H$).

To (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (78 mg, 0.25 mmol) prepared as in Step 4, example 1 is added 1.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.32 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-dimethylamine (54 mg, 0.32mmol) is added. The solution is heated to reflux for 3 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 35 mg (32 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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 ($M+1$).

Example 96

(7R, 9aS)-trans- Ethyl-(6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl)-methyl-amine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using methylethylamine. The reaction gave 1.0 g (87% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-methylethylamine. Diagnostic ^1H NMR (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 and 5.8Hz); MS (187.2 ($M+H$)).

To (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (82 mg, 0.27 mmol) prepared as in Step 4, example 1 is added 1.5 mL of tetrahydrofuran followed by 0.34 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-methylethylamine (62 mg, 0.34 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 3 h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate,

-67-

concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 48 mg (38 % yield). Diagnostic C^{13} NMR (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, 180.6, 181.3, 183.4. MS m/z 454.5 ($M+1$).

Example 97

(7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (59 mg, 0.13 mmol) prepared as in example 39, step 4 and pyrrolidinone (36 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (3 ml) was stirred at 50°C for 8 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (35 mg, 64 %). Diagnostic ^1H NMR (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, $J = 10.8$ and 7.5 Hz), 4.20 (dd, 1H, $J = 10.8$ and 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), and 7.66 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz). MS m/z 448.3 ($M+1$).

Example 98

(7R, 9aS)-trans-16-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl-benzyl-amine

To a solution of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (55 mmol, 0.14 mmol) prepared as in example 40, step 4 and benzylamine (54 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (3 ml) was stirred at 90°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (16 mg, 24 %). Diagnostic C^{13} NMR (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 ($M+1$).

Example 99

(7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.13 mmol, 59 mg) prepared as in example 40, step 4 and morpholine (44 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (3 ml) was stirred at 50°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (29 mg, 51%). Diagnostic ^1H NMR (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 and 8.1 Hz), 4.19 (dd, 1H, J = 10.8 and 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).

Example 100

(7R, 9aS)-trans-2-Benzod[isoxazol-3-yl]-7-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.25 mmol, 50 mg) prepared as in example 19, step 4 and morpholine (63 mg, 0.75 mmol) in acetonitrile (4 ml) was stirred at 50°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (31 mg, 26%). Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 and 5.5 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 10.3 and 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 and 2.1 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 2.1 Hz) MS m/z 484.3 (M+1).

Example 101

(7R, 9aS)-trans-2-Benzod[isoxazol-3-yl]-7-(5-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.49 mmol, 249 mg) prepared as in example 19, step 4 and piperidine (125 mg, 1.47 mmol) in acetonitrile (2 ml) was stirred at 50°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (35 mg, 16%). Diagnostic C¹³ NMR (100 MHz, CDCl₃) 27.1, 29.2, 36.8, 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).

Example 102

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzod[isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-diisopropyl-amine

To a solution of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.13 mmol, 59 mg) prepared as in example 19, step 4 and diisopropylamine (50 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (2 ml) was stirred at 80°C for 8 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (13 mg, 22%). Diagnostic ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.97 (d, 12H, J = 8.6 Hz), 1.15-1.21 (m, 1H), 1.25-1.60 (m, 3H), 1.85-1.75 (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 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 3.94-4.04 (m, 2H), 4.16 (dd, 1H, J = 10.4 and 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, 1H); MS m/z 478.4 (M+1).

Example 103

(7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxyethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.13 mmol, 57 mg) prepared as in example 19, step 4 and N-methylpiperazine (60 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (3 ml) was stirred at 90°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (3 g, 5%). Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.86 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 3.92 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.03 (dd, 1H, J = 10.4 and 7.5 Hz), 4.21 (dd, 1H, J = 10.8 and 5.4 Hz), 6.87 (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).

Example 104

(7S, 9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxyethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

Following the general procedure described in Step 2 of Example 72 and using pyrrolidine. The reaction provided 900 mg (88% yield) of 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidine. Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 and 2.5 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 2.1 Hz).

To (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl]-octahydro-pyrido-1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanol (574 mg, 2.0 mmol) prepared as in Step 1, example 72 is added 5 mL of tetrahydrofuran followed by 2.2 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*butoxide. The reaction is heated for 30 min. at 50 °C and 1-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidine (184 mg, 0.94 mmol) is added. The solution is heated to reflux for 2h and quenched with 5 mL of water, and extracted with methylene chloride. The organic layer is dried of sodium sulfate, concentrated, and the resultant solids purified by silica gel chromatography to provide the title compound 143 mg (16 % yield). Diagnostic ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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).

Example 105

(7S, 9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7S, 9aS)-cis-methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.07 mmol, 35 mg) prepared in a similar manner to the *trans*-mesylate Example 40, step 4 and morpholine (50 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (2 ml) was stirred at 90°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (10 mg, 31%). MS m/z 484.3 (M+1).

10

Example 106

(7S, 9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7S, 9aS)-cis-methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.22 mmol, 104 mg) prepared in a similar manner to the *trans*-mesylate Example 40, step 4 and pyrrolidine (71 mg, 1.0 mmol) in acetonitrile (3 ml) was stirred at 90°C for 4 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (34 mg, 35%). Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 and 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), 6.82 (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).

20

Example 107

(7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7S, 9aS)-cis-methanesulfonic acid 6-(2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (58 mg, 0.12 mmol) prepared as in example 1, step 4 and pyrrolidine (50 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (3 ml) was stirred at 80°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (24 mg, 43%). Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 (d, 1H, J = 11.5 and 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 and 2.4 Hz), 3.83-3.87 (m, 3H), 4.05 (dd, 1H, J = 8.6 and 7.5 Hz), 4.21 (dd, 1H, J = 10.8 and 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 and 2.6 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 8.3 and 2.6 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 9.1 and 4.2 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 7.9 and 7.5 Hz); MS m/z 466.4 (M+1).

30

35

Example 108(7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

To a solution of (7S, 9aS)-cis-methanesulfonic acid 6-(2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.16 mmol, 80 mg) prepared as in example 1, step 4 and morpholine (75 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (5 ml) was stirred at 60°C for 12 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (18 mg, 23%). Diagnostic ¹H NMR (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 and 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 and 4.2 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.3 and 7.5 Hz); MS m/z 482.3 (M+1).

Example 109(7R, 9aS)-trans-[6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amine

To a solution of (7R, 9aS)-trans-methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester (0.16 mmol, 80 mg) prepared as in example 39, step 4 and 4-(2-aminoethyl)morpholine (75 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (3 ml) was stirred at 60°C for 7 hours. After cooling, the solvent is removed and the residue purified by flash chromatography to afford the title compound (18 mg, 22%). Diagnostic ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.64-3.88 (m, 7H), 4.06 (dd, 1H, J = 10.8 and 7.4 Hz), 4.18 (dd, 1H, J = 10.8 and 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 and 2.5 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 9.2 and 4.2 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 7.9 and 7.1 Hz); MS m/z 525.4(M+1).

The following preferred compounds were representatively observed to exhibit a K_i value of about 20 nM or less for at least two of the following receptors: D2, 5HT1B and 5HT2A or an effective K_i value at about 10 nM or less for each of said receptors

(7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-diethyl-amine

- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-dimethyl-amine
- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-ethyl-methyl-amine
- 5 (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine
- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine
- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-cyclopentyl-methyl-amine
- 10 (7R, 9aS)-trans-7-(5-Azetidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methyl-azetidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- 15 (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-tert-butyl-amine
- (7S, 9aS)-cis-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-ethyl-methyl-amine
- 20 (7S, 9aS)-cis-7-(5-Azetidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-dimethyl-amine
- 25 (7R, 9aS)-trans-Cyclohexyl-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amine
- (7R, 9aS)-trans-2-(Ethyl-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amino)-ethanol
- (7R, 9aS)-trans-7-[6-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- 30 (7R, 9aS)-trans-(1,2-Dimethyl-propyl)-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amine
- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine
- 35 (7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(S)-pyrrolidin-3-ol

-73-

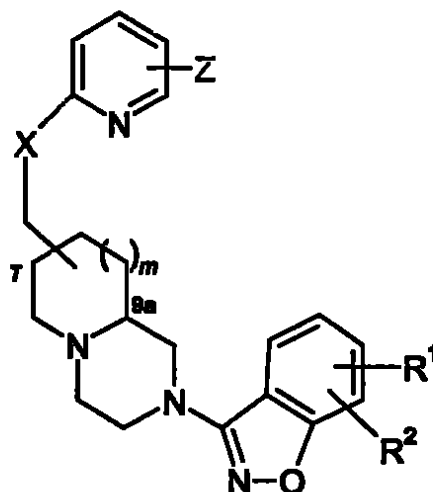
- (7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl]-(R)-pyrrolidin-3-ol
- (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- 5 (7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl]-piperidin-4-ol
- (7R, 9aS)-trans-Cyclopropyl-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amine
- (7R, 9aS)-trans-Cyclopropylmethyl-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amine
- 10 (7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(6-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- 15 (7R, 9aS)-trans-{6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-dimethyl-amine
- (7R, 9aS)-trans-{6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amine
- (7R, 9aS)-trans-7-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- 20 (7R, 9aS)-trans-{6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amine
- (7R, 9aS)-trans-{6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amine
- (7R, 9aS)-trans-7-(6-Azapan-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazinen-2-ylmethyl]-pyrrolidin-1-yl-amine
- 25 7S, 9aS)-cis-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl]-cyclohexyl-methyl-amine
- (7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-(S)-pyrrolidin-3-ol
- 30 (7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-(R)-pyrrolidin-3-ol
- (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-benzyl-amine
- 35 7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7S, 9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxy-methyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

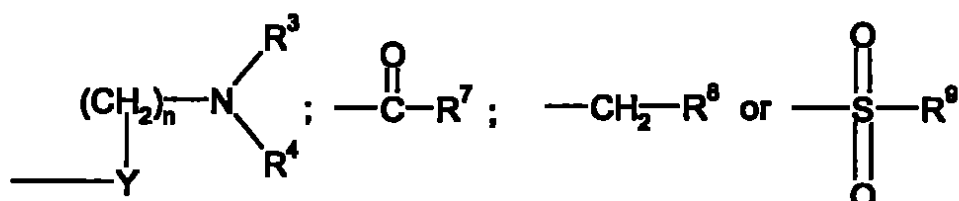
-75-

What is claimed is:

1. A compound having the formula



- or the (R) or (S) enantiomer thereof, or the *cis* or *trans* isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, or of any of the foregoing, wherein m is 0 or 1; Z is



wherein R⁷ is hydrogen or (C₁-C₃)alkoxy; R⁸ is hydrogen, hydroxy, or (C₁-C₃)alkoxy; and R⁹ is (C₁-C₃)alkoxy;

- 10 X is oxygen or NR, wherein R is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

Y is methylene, wherein n is 0, 1 or 2; or oxygen, nitrogen or sulfur, wherein n is 2, 3 or 4;

- 15 R¹ and R² are each independently hydrogen, halogen, or a (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy or a (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl group, any one of which groups may be unsubstituted or substituted with one or more halogens;

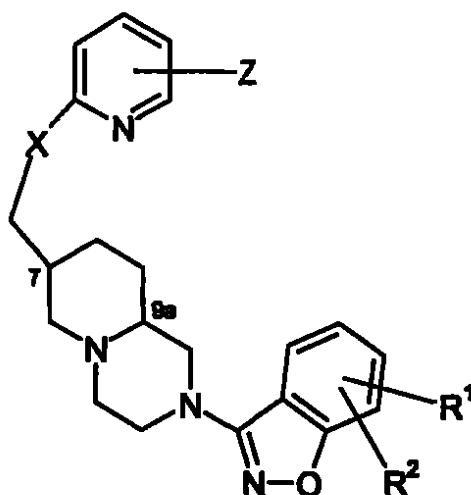
R³ and R⁴ are each independently hydrogen, a (C₁-C₆)alkyl, a (C₃-C₇)cycloalkyl, or a 5 to 6 membered heterocyclic group, any one of which groups may be unsubstituted or substituted with one or more of any of the following: (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, a 5 to 6 member heterocyclic, amino, halogen or hydroxy groups; or

- 20 R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form:

- (i) a 3 to 7 membered optionally unsaturated monocyclic ring; or
- (ii) a 4 to 10 membered optionally unsaturated polycyclic ring, wherein said monocyclic or polycyclic ring optionally has one or two additional heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur,

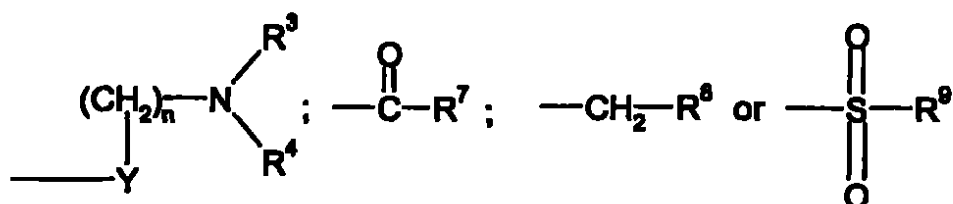
wherein any of said rings (I) or (II) may be unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₇ to C₁₃)aralkyl, a 5 to 10 membered heteroaryl, hydroxy, amino, cyano, or halogen groups.

2. The compound of Claim 1 having the structure:



5

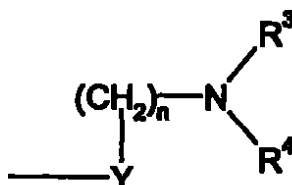
wherein Z is



X is oxygen; n is 0; R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or halogen; and R³ is hydrogen or a (C₁-C₃)alkyl.

10

3. The compound of Claim 1 wherein Z is

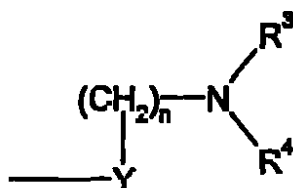


wherein Y is methylene; X is oxygen; n is 0; R¹ is hydrogen; R² is hydrogen; and R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form I) a saturated non-aromatic 3 to 7 membered monocyclic ring, said ring I) being unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, or hydroxy groups.

15

4. The compound of Claim 1 wherein Z is

-77-



wherein Y is methylene; wherein X is oxygen; n is 0; R¹ is hydrogen; R² is hydrogen; and R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form iii) an unsubstituted 5 to 6 membered heterocyclic ring, which heterocyclic ring, in addition to the nitrogen atom to which R³ and R⁴ are attached, has one additional nitrogen atom, or one sulfur or one oxygen atom.

5. The compound of Claim 1 wherein R² is halogen; and R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form

i) a saturated 3 to 7 membered monocyclic ring, which monocyclic ring may be unsubstituted or substituted with one or more phenyl, (C₁-C₃)alkyl, or (C₁₋₄)alkoxy(C₁₋₄)alkyl groups; or

ii) a 5 to 6 membered ring, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more (C₁-C₃) alkyl groups, and which ring has one additional nitrogen or one oxygen atom.

6. The compound of Claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

(7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazine;

7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazine

7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-diethyl-amine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-dimethyl-amine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-ethyl-methyl-amine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrdo[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-cyclopentyl-methyl-amine

(7R, 9aS)-trans-7-(5-Azetidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methyl-aziridin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

5 (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-tert-butyl-amine

10 (7S, 9aS)-cis-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-ethyl-methyl-amine

(7S, 9aS)-cis-7-(5-Azetidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-dimethyl-amine

15 (7R, 9aS)-trans-Cyclohexyl-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amine

(7R, 9aS)-trans-2-(Ethyl-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amino)-ethanol

20 (7R, 9aS)-trans-7-[6-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7R, 9aS)-trans-(1,2-Dimethyl-propyl)-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amine

(7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amine

25 (7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(S)-pyrrolidin-3-ol

(7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-(R)-pyrrolidin-3-ol

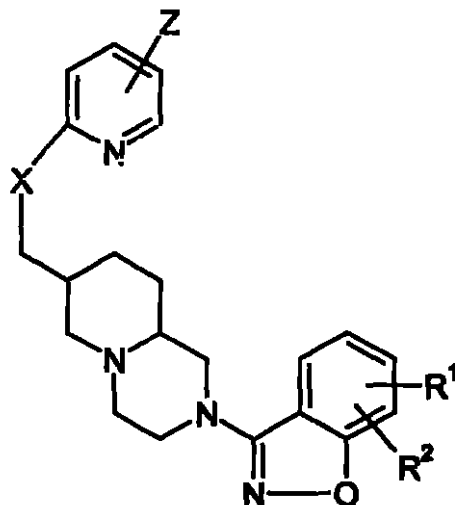
30 (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[5-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine

(7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-piperidin-4-ol

(7R, 9aS)-trans-Cyclopropyl-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amine

35 (7R, 9aS)-trans-Cyclopropylmethyl-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-amine

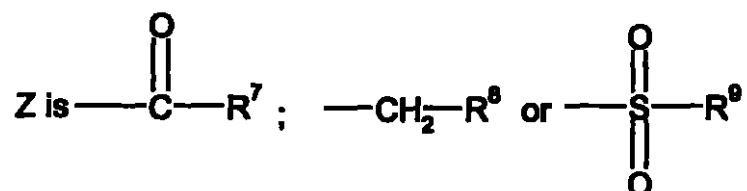
- (7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethoxy)-pyridin-2-yloxymethyl]-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(6-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- 5 (7R, 9aS)-trans-[6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-dimethyl-amine
- (7R, 9aS)-trans-[6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amine
- (7R, 9aS)-trans-7-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yloxymethyl]-2-(5-
10 fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7R, 9aS)-trans-[6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amine
- (7R, 9aS)-trans-[6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amine
- (7R, 9aS)-trans-7-(6-Azepan-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-2-(5-fluoro-
15 benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7S, 9aS)-cis-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-3-ylmethyl]-cyclohexyl-methyl-amine
- (7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-(S)-pyrrolidin-3-ol
- 20 (7R, 9aS)-trans-1-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-(R)-pyrrolidin-3-ol
- (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine
- (7R, 9aS)-trans-[6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl]-benzyl-amine
- 25 (7R, 9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine; and
- (7S, 9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine.
- 30 7. A compound of the formula:



or an (R) or (S) enantiomer thereof, or the *cis* or *trans* isomer thereof,

wherein X is oxygen or NR, wherein R is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

- R¹ and R² are each independently hydrogen, halogen, or a (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy or a (C₁-C₆)alkoxy (C₁-C₆)alkyl group, any one of which groups may be unsubstituted or substituted with one or more halogens; and



wherein R⁷ is hydrogen or (C₁-C₃)alkoxy; R⁸ is hydrogen, hydroxy, or (C₁-C₃)alkoxy; and R⁹ is (C₁-C₃)alkoxy.

8. The compound of Claim 7 wherein said compound is selected from the group consisting of:

- (7R, 9aS)-*trans*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-nicotinic acid methyl ester;
- (7R, 9aS)-*trans*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-methanol.
- (7R, 9aS)-*trans*-Methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl ester;
- (7R, 9aS)-*trans*-Methanesulfonic acid 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-ylmethyl ester;
- (7R, 9aS)-*trans*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester;
- (7R, 9aS)-*trans*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-methanol;

(7R, 9aS)-*trans*-6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridin-2-yl]-methanol;

(7R, 9aS)-*trans*-6-[2-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]-pyridine-2-carboxylic acid ester;

5 (7R, 9aS)-*cis*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester;

7R, 9aS)-*cis*-6-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-methanol;

10 (7R, 9aS)-*cis*-Methanesulfonic acid 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl)methyl ester;

(7R, 9aS)-*trans*-5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester;

(7R, 9aS)-*trans*-[5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-methanol; and

15 (7R, 9aS)-*trans*-Methanesulfonic acid 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-pyridin-2-yl)methyl ester.

9. A pharmaceutical composition comprising the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 10. A compound having binding activity for D2 and 5HT1B receptors wherein the ratio of D2:5HT1B inhibitory activity is about 20 or less.

11. A compound having effective binding activity to each of human D2, human 5HT1B and human 5HT2A receptors, wherein said effective binding activity comprises an in vivo effective KI of no more than 20 nM at each of said D2 and 5HT2A receptors and no more than 5nM at the 5HT1B receptor.

25 12. A method for treating one or more central nervous system disorders comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 or of Claim 11.

30 13. A method of treating one or more central nervous system disorders comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound which has at least 80% antagonism, or inverse agonist to each of D2, 5HT1B and 5HT2A receptors.

35 14. A method of treating one or more central nervous system disorders comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a D2, 5HT1B inhibitor having effective inhibitory activity with an in vivo effective KI of no more than 15 nM at each of said receptors.

15. A method of treating a disorder selected from schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, substance-induced

psychotic disorder, personality disorder of the paranoid type, personality disorder of the schizoid type, panic disorder, phobias, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, generalized anxiety disorder, movement disorders involving Huntington's disease, dyskinesia associated with dopamine agonist therapy, Parkinson's disease, restless leg syndrome, chemical dependencies, disorders comprising as a symptom thereof a deficiency in cognition, dementias, mood disorders and episodes in a mammal; anxiety or psychotic disorders including schizophrenia, of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type, panic disorder, agoraphobia; a specific phobia; social phobia; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; acute stress disorder; chemical dependencies: for alcohol, amphetamine, cocaine, opiate, nicotine addiction; disorders comprising, as a symptom thereof, a deficiency in cognition, a subnormal functioning in one or more cognitive aspects; deficiency in memory, intellect, or learning and logic ability, in a particular individual relative to other individuals within the same general age population; reduction in any particular individual's functioning in one or more cognitive aspects, age-related cognitive decline; dementia, Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; Alzheimer's related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; and age-related cognitive decline; mood disorders or mood episodes; major depressive episode of the mild, moderate or severe type, a manic or mixed mood episode, a hypomanic mood episode; a depressive episode with atypical features; a depressive episode with melancholic features; a depressive episode with catatonic features; a mood episode with postpartum onset; post-stroke depression; major depressive disorder; dysthymic disorder; minor depressive disorder; premenstrual dysphoric disorder; post-psychotic depressive disorder of schizophrenia; a major depressive disorder superimposed on a psychotic disorder; delusional disorder or schizophrenia; a bipolar disorder, bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder, disorders subject to treatment by inhibition of any or all of the D2, 5HT1B, and 5HT2A receptors: hypertension, depression; depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in infertile women, pediatric depression, major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, and post partum depression, generalized anxiety disorder,

~~53~~
54

phobias; agoraphobia, social phobia and simple phobias, posttraumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature ejaculation, eating disorders; anorexia nervosa and bulimia nervosa, obesity, chemical dependencies, addictions to alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital, nicotine and benzodiazepines, cluster headache, migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, memory disorders; dementia, amnesic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD), Parkinson's diseases; dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias, endocrine disorders; hyperprolactinaemia, vasospasm, vasospasm in the cerebral vasculature, cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders involving changes in motility and secretion, negative symptoms of schizophrenia, schizoaffective disorder, obsessive compulsive disorder, mania, premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male impotence, cancer; small cell lung carcinoma, chronic paroxysmal hemicrania and headache associated with vascular disorders. comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 or Claim 11.

DERIVADOS AZABICÍCLICOS DE PIRIDILOXIMETILO Y BENCISOXAZOLCampo de la invención

La invención se refiere a compuestos azabicíclicos sustituidos de aminometilpiridiloximetilo/bencisoxazol que, entre otras cosas, pueden servir únicamente como un inhibidor eficaz de receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y D₂, por ejemplo, antagonistas, antagonistas inversos y/o agonistas parciales. La invención se refiere también a un intermedio para la preparación de dichos compuestos; una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos y el uso de dichos compuestos u otros compuestos que tienen dicha unión o inhibición eficaz de receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y D₂ en un método para tratar ciertos trastornos del CNS u otros.

Antecedentes de la invención

Los trastornos del sistema nervioso central (CNS) pueden ser médicamente tratados de diversas formas. Sin de creciente importancia a este respecto los fármacos sinté-
ticos. 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 fármacos típicos, que se ha postulado que bloquean ciertos receptores de dopaminas (D₂) en el cerebro que se cree que son responsables de síntomas positivos de alucinaciones, trastornos del pensamiento y similares. Sin embargo, aunque estos fármacos pueden mejorar algunos de los síntomas positivos, pueden afectar también adversamente al sistema motor, provocando problemas musculares como espasmos, dolor intestinal, temblores y Parkinsonismo. En la medida en que estos tipos de efectos secundarios, generalmente caracterizados como síntomas extrapiramidales (EPS) 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 solamente algunos síntomas

positivos de la esquizofrenia, sin también algunos de los síntomas negativos como ausencia de respuesta emocional, retirada social y similares. Aunque los fármacos 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 consecuencia sobre el paciente. Por ejemplo, los fármacos atípicos pueden ser sedantes y pueden provocar ganancia de peso.

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 una depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) y otras enfermedades de este tipo. 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 azabíclicos 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 ac-

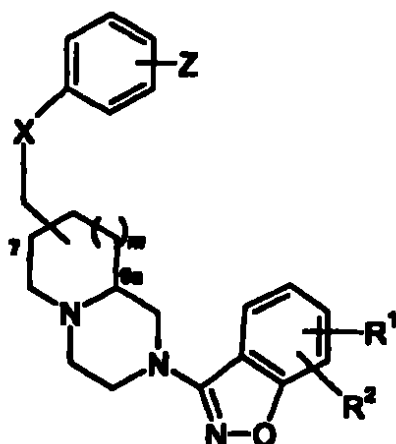
57

ción una pluralidad de receptores diferentes. Consecuente-
mente, hay una necesidad continuada de un fármaco psicotró-
pico que tenga una reducción pronunciada de efectos secun-
darios y que pueda tratar eficazmente y por sí mismos múl-
tiples trastornos del CNS en los que está indicado un anta-
gonista o agonista de diferentes receptores. Específicamen-
te, 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.

10

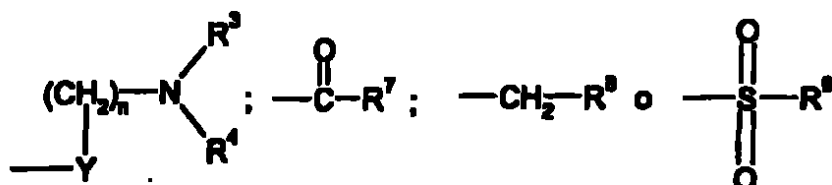
Sumario de la Invención

La presente invención se dirige a las necesidades an-
teriormente mencionadas. En un aspecto, la invención se re-
fiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula, deno-
minada en la presente memoria descriptiva Fórmula I:



15

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



20

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

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

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

5 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;

10 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 hidroxilo;

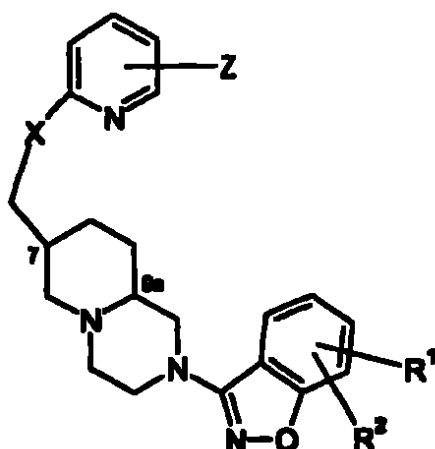
R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman:

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

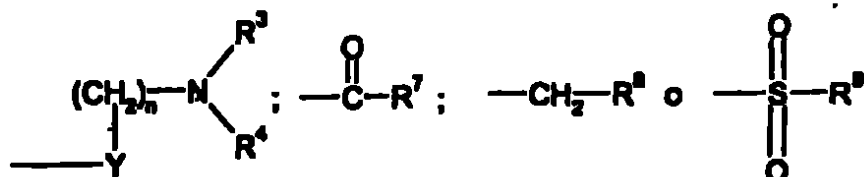
(ii) un anillo policíclico opcionalmente insaturado de 4 a 10 miembros, en el que dicho anillo monocíclico o policíclico tiene opcionalmente uno dos heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

25 en donde cualquiera de dichos anillos (i) o (ii) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más 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, hidroxilo, amino, ciano o halógeno.

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



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



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

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

Y es metileno, en 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
15 (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), uno cualquiera de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

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, uno cualquiera de los cuales
20 puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de cualquiera de los siguientes: alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, amino, halógeno hidroxil; o

R³ y R⁴ junt c n el átomo de nitrógen al que están unidos forman:

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

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

10 en donde cualquiera de dichos anillos (i) o (ii) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más alquil (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), cicl alquilo (C₃-C₇), arilo (C₆-C₁₀), aralquilo (C₇ a C₁₃), o grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxí, amino, cian o halógeno.

15 En otros aspectos, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho compuestos; 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 ago-

20 nista 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

25 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 preferentemen-

30 te 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.

35

Además de ell , la invención comprende preferentemente cualquiera de los compuestos con una eficacia intrínseca de antagonista y/o agonista inverso de receptores D2 human , 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 human 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-HT_{2A} in viv . La
5 administración del agonista de 5-HT_{2A}, DOI, provoca un comportamiento característico de agitación de la cabeza (contorsión de la cabeza) que ha sido atribuido a la activación de receptores 5-HT_{2A}. Los compuestos o vehículos son administrados a ratas habituadas, 30 a 60 minutos sc antes de
10 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 ID₅₀ menor o igual a 10 mg/kg, sc en contorsión de la cabeza por 5HT_{2A}.

15 Además, los compuestos son ensayados en cuanto a su capacidad de antagonizar la hiperactividad inducida p r 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,
20 produce un aumento enorme de la actividad locomotora h ri-zontal 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 com-
25 puestos 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 ordena-
30 dor durante el período de 3 horas de la respuesta de hiper-actividad. 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 com-
35 puesto 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 IC_{50} , K_i) 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.

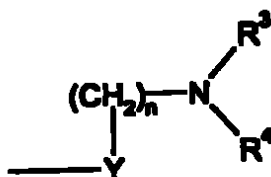
Salvo que se indique otra cosa, la expresión "actividad inhibidora" y las variaciones relacionadas de la misma son usadas en la presente memoria descriptiva para indicar que el compuesto sirve, sin limitación, como un antagonista, agonista inverso y/o agonista parcial (antagonismo de 80% o más) y similares para cualquiera de los receptores indicados en la presente memoria descriptiva; por ejemplo, el compuesto exhibe una afinidad de unión con una K_i de aproximadamente 1 micromolar o menos, y las prácticas preferidas tienen una 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, 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, malat, ácido di-p-toluil-tartárico y ácido mandélico. Otras posibles sales por adición de áci-

dos son, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacéu-
ticamente aceptables como el hidrocloruro, nitrato, sulfato
o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato,
gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulf-
5 nato, bencenosulfonato y pamoato (es decir, sal de 1,1'-
metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftolato)).

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
10 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
15 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
20 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
25 con una eficacia intrínseca de aproximadamente 1 micromolar
o menos; preferentemente exhibe valores de K_i de aproxima-
damente 100 nanomolar (nM) o menos, aproximadamente 50 nM o
menos, aproximadamente 20 nM o menos y, lo más preferente-
mente, de forma aproximada 10 nM o menos. Los ensayos a es-
30 te respecto son los conocidos o adaptables del estado de la
técnica.

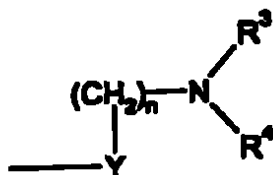
En una realización preferida, Z es



en la que X es oxígeno; Y es metileno; n es 0; R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o halógeno; y R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃). En otra realización preferida R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno; y R⁴ es a) un grupo alquilo (C₁-C₆); b) un grupo cicloalquilo (C₃-C₇); 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 (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), un heterociclo de 5 a 6 miembros o grupos amino, halógeno o hidroxilo. Más preferentemente, R⁴ es a) un alquilo (C₁-C₄) 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 (C₃-C₇) sin sustituir; c) un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sin sustituir o sustituido con un alquilo (C₁-C₃) o un alcoxi (C₁-C₃), 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, R⁴ es a) un alquil C₄ sin sustituir; un alquilo C₃ sustituido con metoxi; un alquilo (C₁-C₂) sustituido con fenilo o ciclopropilo; un alquilo (C₁-C₂) sustituido con un grupo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno; un alquilo (C₁-C₂) 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

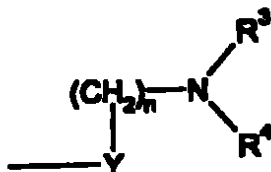
un metilo o metoxi, y dicho grupo heterocíclico c) de 5 a 6 miembros tiene al menos un átomo de nitrógeno y hasta un otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho alquilo (C_1-C_3) es metilo y dicho alcoxi (C_1-C_3) es metoxi.

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); b) un grupo cicloalquilo (C_3-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_3-C_6) sin sustituir.

Todavía en otra realización preferida, Z es

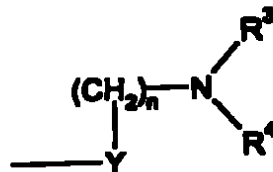


en la que X es oxígeno; Y es metileno; n es 0; tanto R^1 como R^2 son cada uno hidrógeno o halógeno; y R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman i) un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado, en que dicho anillo i) está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos 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

66
67

miembras 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_3); 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



15

en donde X es oxígeno; Y es metileno; n es 0, R^1 es hidrógeno, R^2 es 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, anillo monocíclico que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos fenilo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-4)-alquilo (C_1-4); o ii) un anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_3), y que tiene un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno adicional.

En el compuesto de fórmula I, en cualquier anillo formado por NR^3R^4 : a) no hay más de un átomo de oxígeno en el anillo; b) ningún resto hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, 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 siste-

30

ma 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, clor, bromo y yodo.

"Alquilo", que incluye cuando aparece en los términos "alcoxi", "alquiloalquilo" 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 $-(CH_2)_p-$ en el que p es 1 (metileno), 2 (dimetileno) o 3 (trimetileno).

"Cicloalquilo" incluye restos de alquilos 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, ciclobutil, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; y bicicloalquilo 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 cicloalquil

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 heterocíclicos son aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azatinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirranilo, 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, quinolizidinilo, quinuclidinilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decilo, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxaspiro[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, imidazolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-

tetrahydroquinolilo, tetrazolil , furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indlilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinilínilo, indazlilo, indolicinilo, ftalazinilo, triazinilo, 1,2,4-
5 triazinilo, 1,3,5-triazinilo, isoindolilo, 1-oxoisoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolil , benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, naftiridinilo, dihydroquinolilo, tetrahydroquin lilo,
10 dihydroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furipiridinilo, pirolopiridinilo oy 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 ejempl , un
15 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 t dos los tautómeros posibles.

"Amino" incluye restos de fórmula $-NR^5R^6$ en donde R^5 y
20 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
25 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
30 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,
35 tal como "tratar" es definido como se acaba de hacer.

71

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/
5 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
10 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.

15 "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 célula
20 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
25 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
30 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 más trastornos del CNS en un mamífero, incluido un ser

human , que necesita este tratamient . 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 aspect ,
5 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 inhibi-
10 dor 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
15 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
20 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
25 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
30 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
35 en combinación con otros fármacos, por ejemplo, los conven-

cionalmente 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
5 tratar la esquizofrenia; o con un inhibidor de la recaptación 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:
10

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
15 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
20 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
25 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.

30 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
35

como capacidad de memoria, intelecto 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 bi-

74
75

plar, 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.

5 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
10 (por ejemplo, demencia, trastornos amnésicos y declive cognoscitivo relacionado con la edad (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
15
20
25
30
35

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).

5 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.

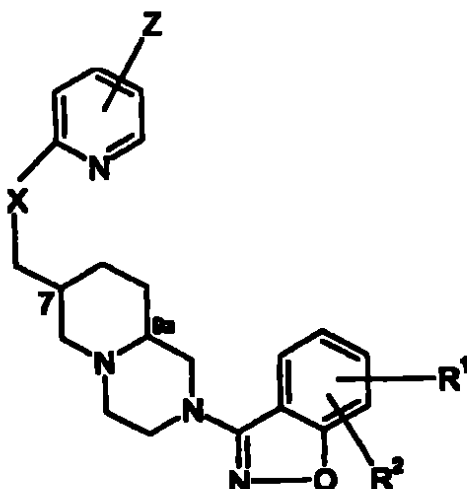
15 Otros trastornos y estados objeto de tratamiento por medio de la presente invención están indicados en el documento WO 99/52907 de Bright, cuya descripción se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva.

20 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.

25 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.

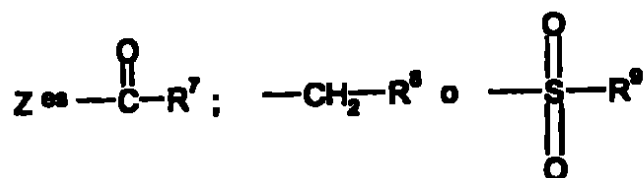
 En otra realización más específica, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I' como sigue:



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
5 alquilo (C₁-C₆);

R¹ y R² son cada uno independientemente como se defini-
nieron con anterioridad y



en donde R⁷ es hidrógeno o alcoxi (C₁-C₃); R⁸ es hidró-
10 geno, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃); y R⁹ es alcoxi (C₁-C₃).

Los compuestos de fórmula I' son particularmente úti-
les en la síntesis de compuestos de fórmula I. Ejempl s de
compuestos específicos de fórmula I' son los siguientes, y
se aplican a todos los enantiómeros y estereoisómeros de
15 los compuestos:

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-
20 pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)piridin-3-il]metanol;

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

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-
5 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)-
10 octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-il}-
metanol ;

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

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

20 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;

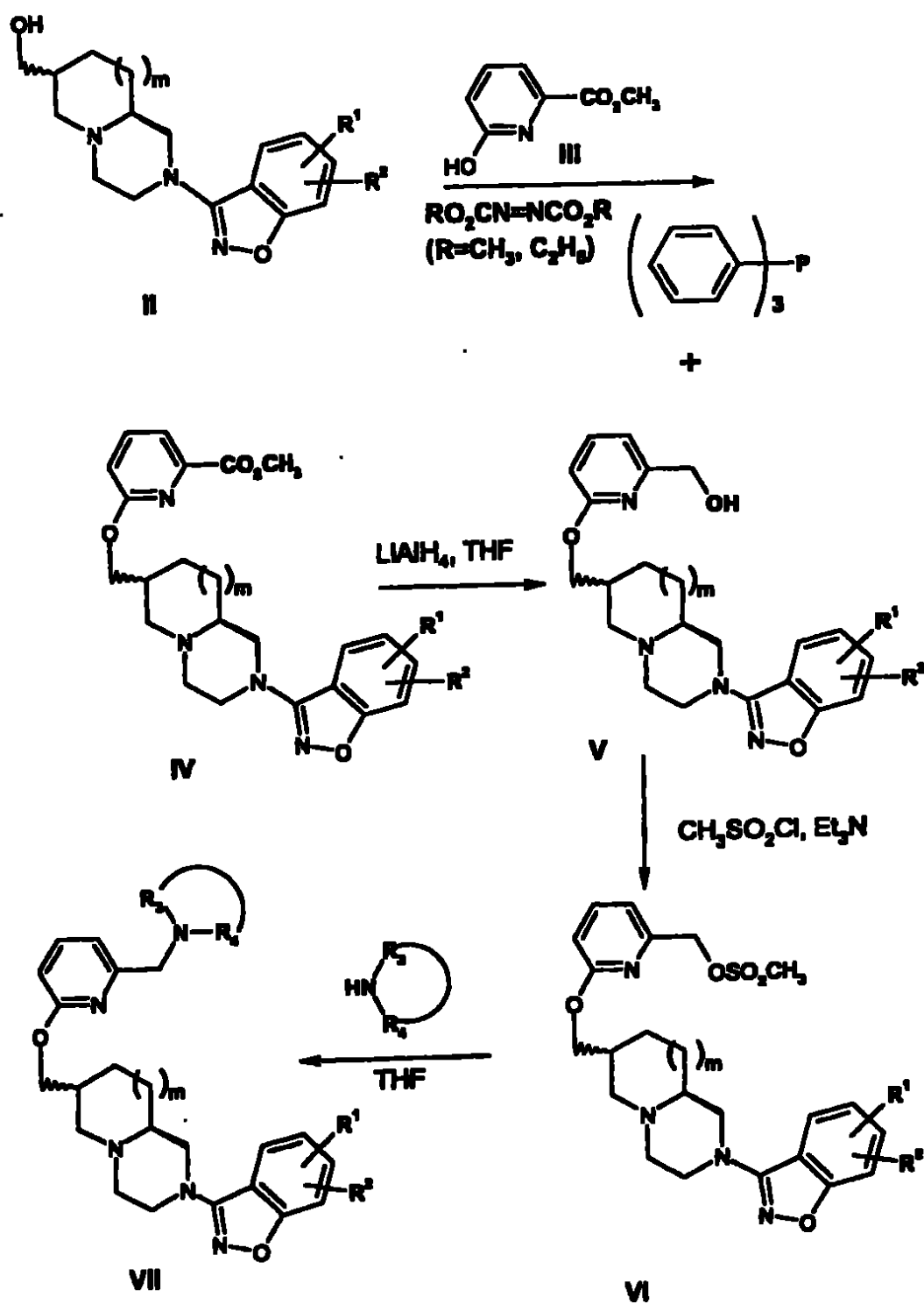
éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-5-(2-
benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-
25 ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;

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

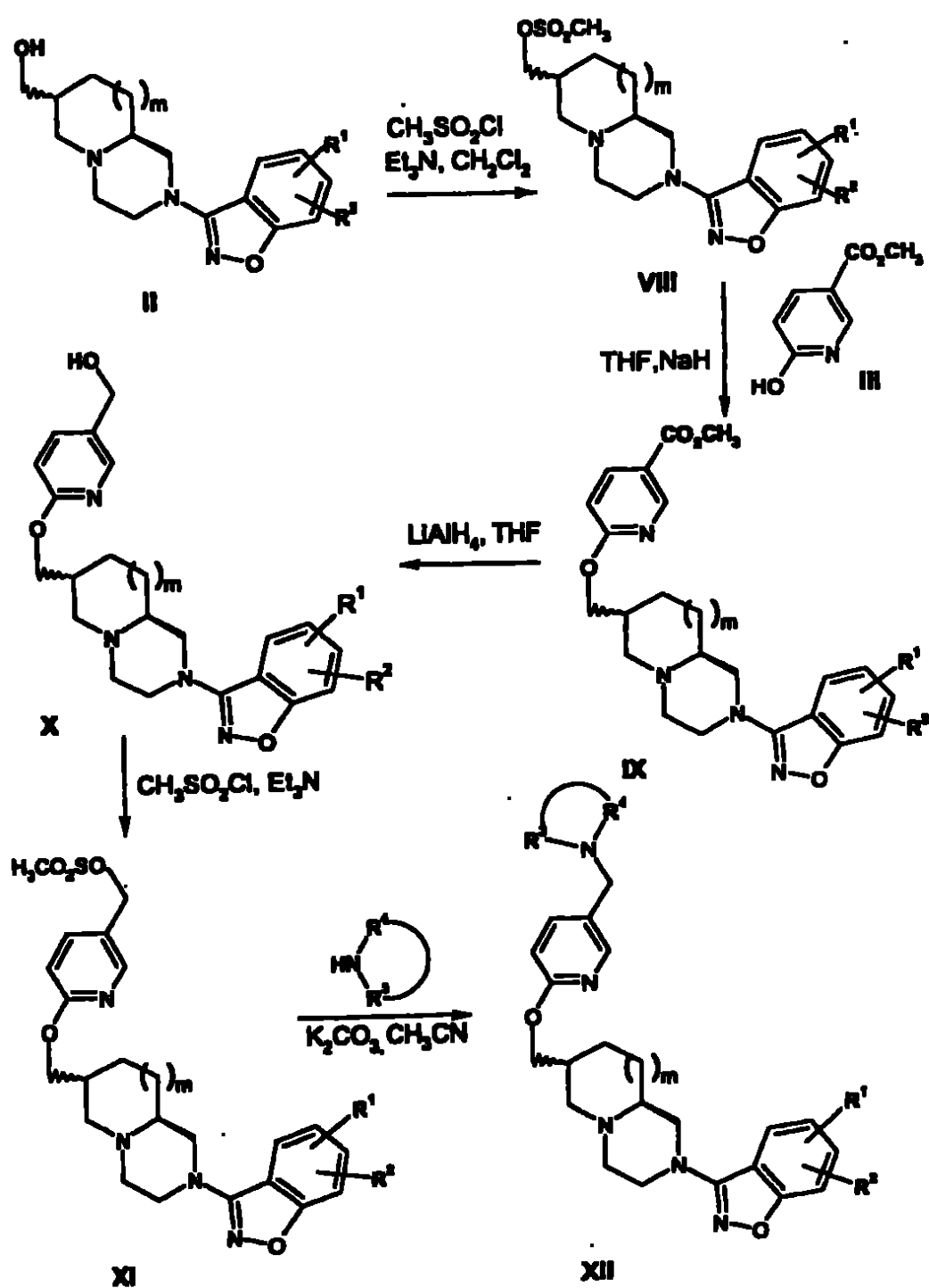
éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirid -
[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-7-ilmetílico de ácido
30 (7R,9aS)-trans-metanosulfónico.

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

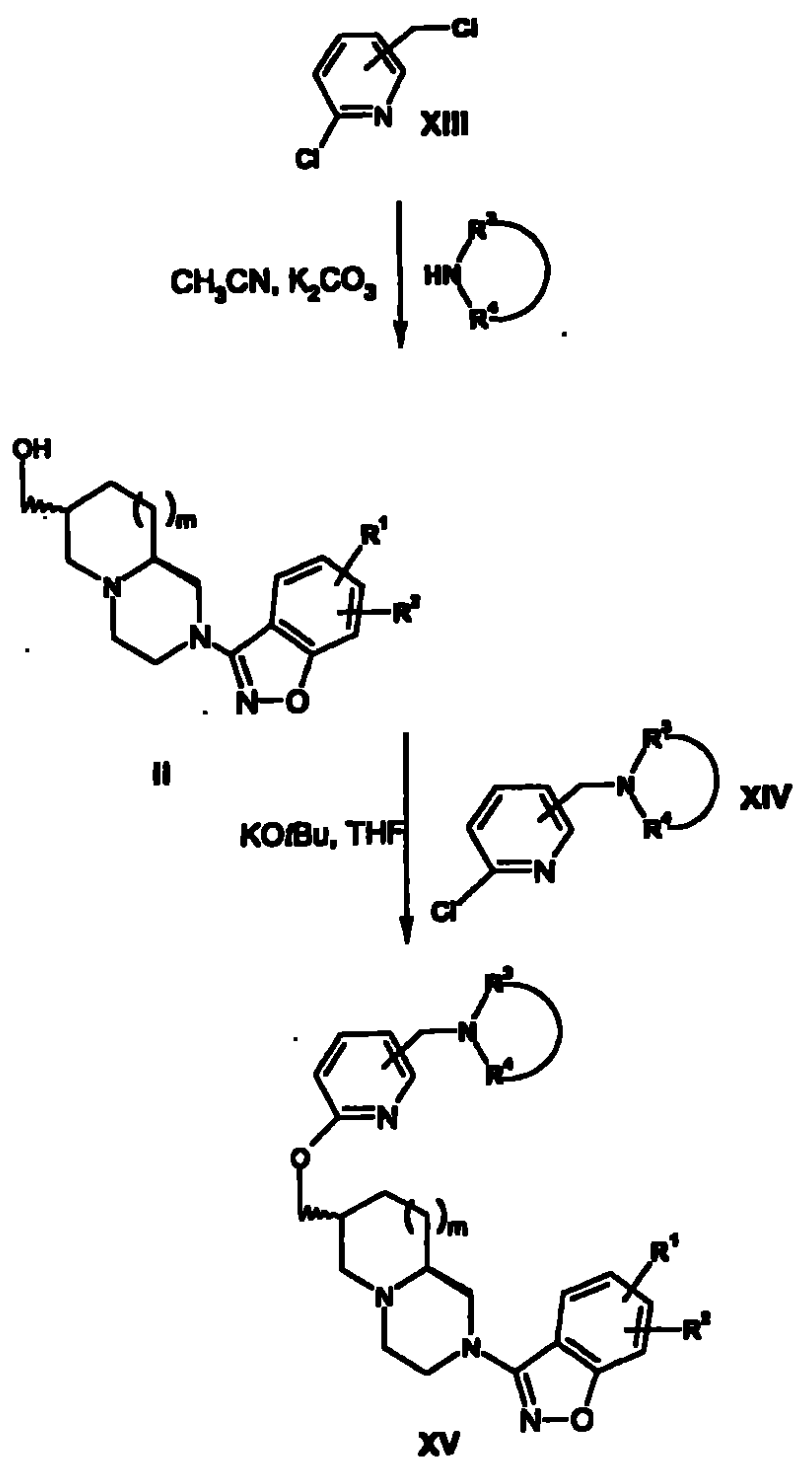
ESQUEMA 1



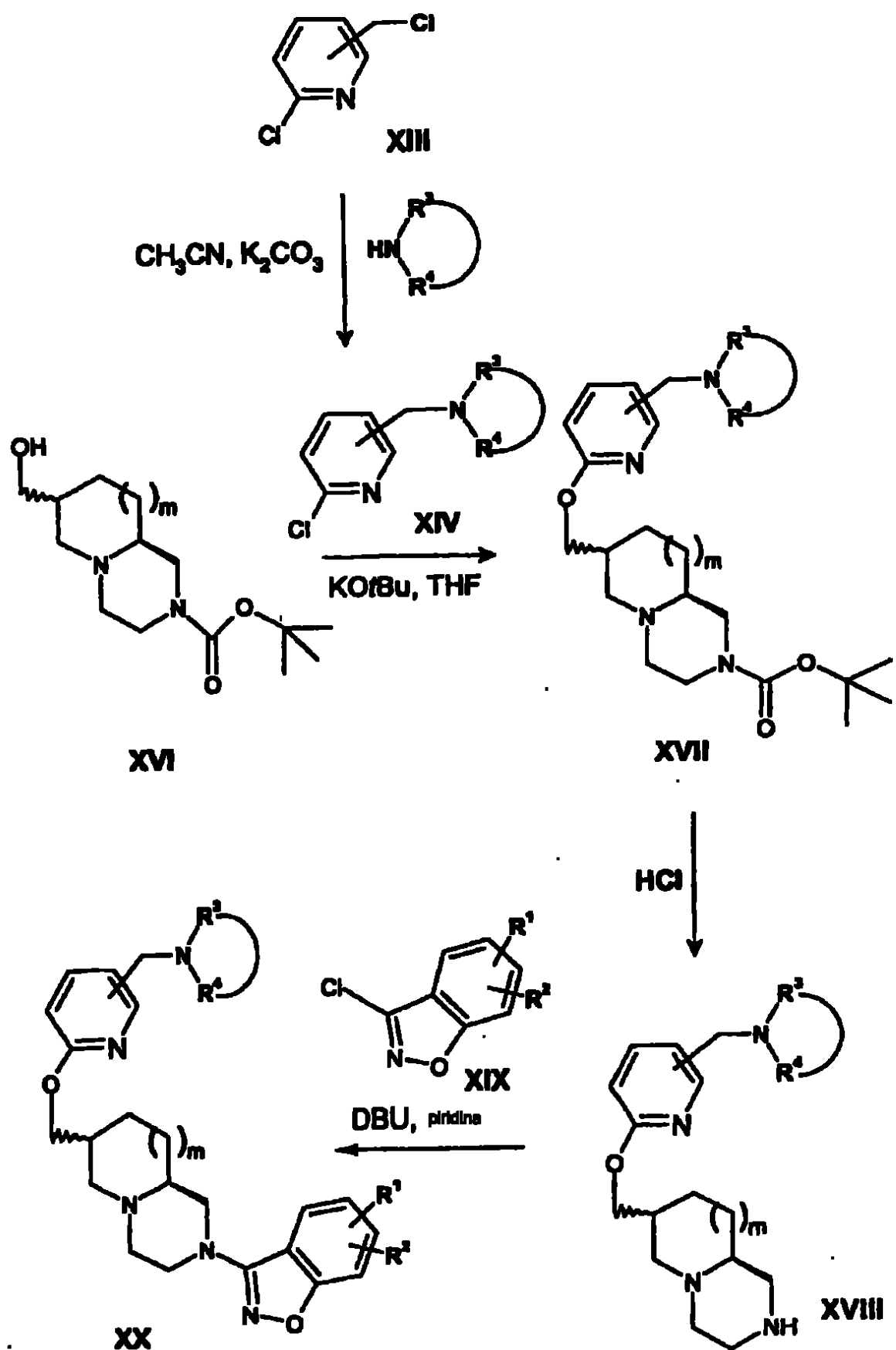
ESQUEMA 2



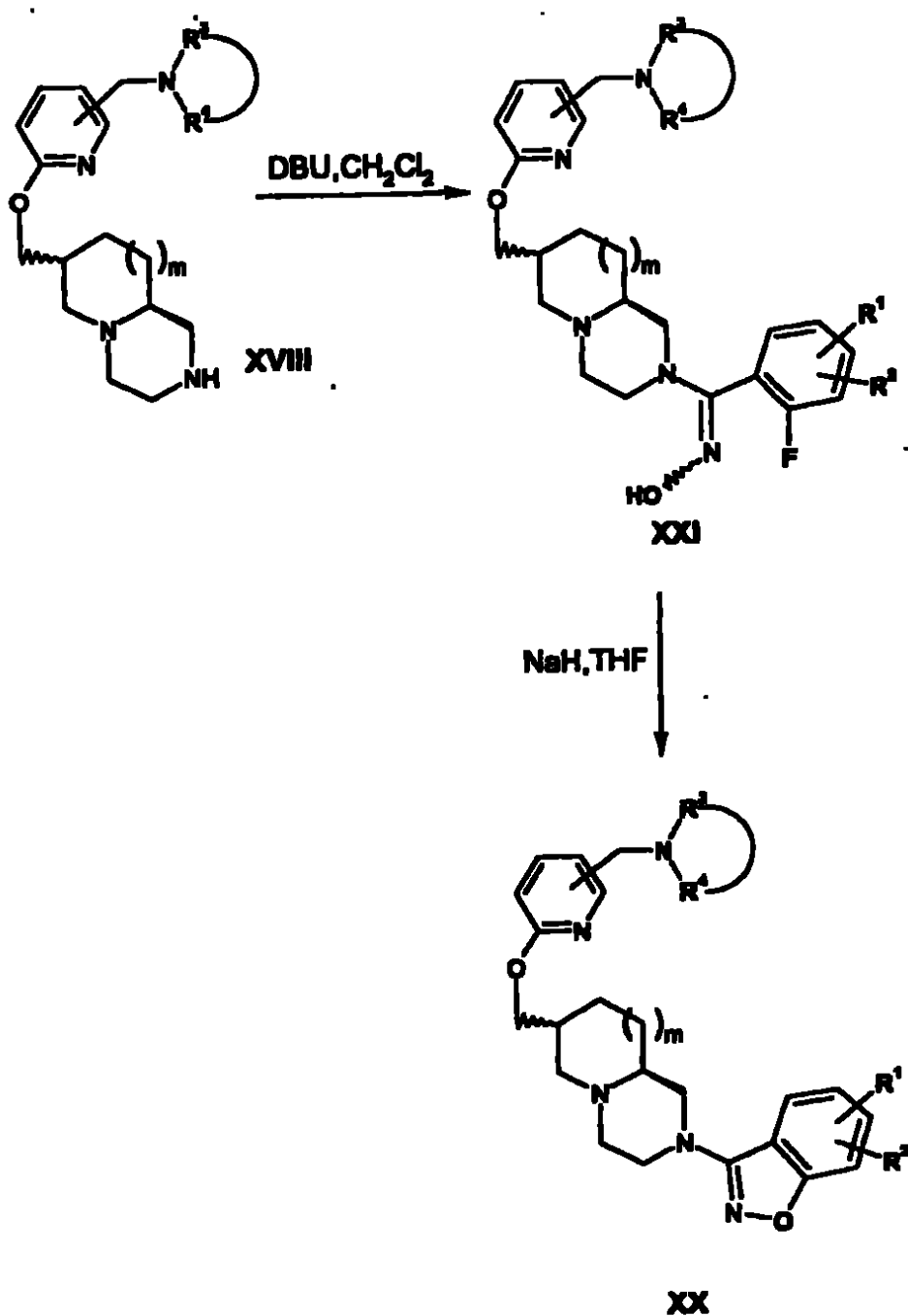
ESQUEMA 3



ESQUEMA 4



ESQUEMA 5



El Esquema 1 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula I que tienen la estereoquímica (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 ilustrados. Haciendo referencia al Esquema 1, el compuesto conocido de fórmula II (por ejemplo, Bright documento WO 99/52907) es combinado con el compuesto de fórmula III, bajo condiciones 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 tetrahidrofurano (THF) y otros disolventes de éteres e hidrocarburos, de los que es preferido el THF. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 65°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Preferentemente se realiza a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 a 18 h ras.

La reducción del compuesto de fórmula IV produce el compuesto de fórmula V. Esta reducción 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, 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 V puede ser seguidamente convertido en el compuesto de fórmula VI haciéndolo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base de amina 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 h ras.

La reacción del compuesto resultante de fórmula VI 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 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 a aproximadamente 18 horas.

El Esquema 2 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula I que tienen la estereoquímica (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 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. 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) 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-litio o bis-

trimetilsililamidas 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 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 estereoquímica (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 aproximada-

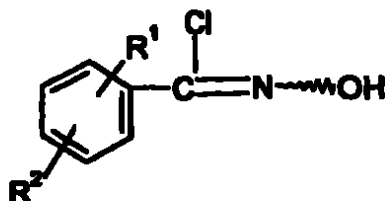
87
88

mente 1 a 12 h ras. El compuest de fórmula XIV puede ser
preparado a partir del compuesto de fórmula XIII usand 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,
5 como se expone en el Esquema 4, y una base como carbonat
de potasio en un disolvente como acetonitrilo. Los dis l-
ventes adecuados para esta reacción incluyen tetrahidr fu-
rano (THF), otros éteres, dimetilformamida y disolventes
halocarbonados, siendo preferido acetonitrilo. Esta reac-
10 ción 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.

15 El compuesto de fórmula XVII es seguidamente despr te-
gido para formar la sal por adición de ácido clorhídric
del correspondiente compuesto de fórmula XVIII. Esto se
puede realizar usando ácido clorhídrico anhidro (HCl) en
dietil-éter, otro dialquil-éter o un disolvente hal carbo-
20 nado 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 rea-
liza generalmente durante aproximadamente 2 a aproximada-
25 mente 18 horas.

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

El Esquema 5 es un método alternativ 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 grup fe-
5 noxi 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 fórmu-
10 la



(es decir, el cloruro de benzohidroxiiminoilo apropiadamente sustituido) en presencia de una base como DBU, para formar el correspondiente compuesto de fórmula XXI. Los di-
15 solventes adecuados para esta reacción incluyen clorohidrocarburos como cloroformo y cloruro de metileno. Las temperaturas de reacción adecuadas varían en el interval de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C. Esta reacción se realiza preferentemente a una temperatura de aproximada-
20 mente 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 s-
25 dio. 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
30 disolvente es una mezcla de t luen y THF y la reacción se

89
90

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 hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, suc-

8
91

cinato, maleato, fumarato, gluconat , sacarato, benz at , metanosulfonato y pamoato, es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxí-3-naftoato).

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, amitriptidina, dotiepinia, doxepina, trimipramina, butripilina, clomipramina, desipramina, imipramina, iprindol, lofepramina, nortriptilina o protriptilina), inhibidores de monoaminoxidasas (por ejemplo, isocarboxazid, fenelzina o tranilcipramina) 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 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 cuyos tratamiento o prevención están facilitados por una modulación de la neurotransmisión serotonérgica 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, fenobarbital, nicotina y benz diazepinas), 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), vasoespasmo (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, incontinencia 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, fo-

bias 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 hidrocloreto de sertralina es útil como un agente antidepresivo y anoréctico, 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 hidrocloreto 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
5 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.
10 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.
15

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
20 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
30 agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas prepa-
35

raci nes líquidas pueden ser preparadas p r medios c nven-
cionales con aditivos farmacéuticamente aceptables como
agentes suspensores (por ejemplo, jarabe de sorbit l, me-
til-celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes
5 emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehí-
culos 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
10 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 infu-
15 sión. Las formulaciones para inyección pueden ser presenta-
das en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en am-
pollas o recipientes de dosis múltiples, con un conservante
añadido. Pueden adoptar formas como suspensiones, soluci -
nes o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden
20 contener agentes de formulación como agentes suspens res,
estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el in-
grediente activo puede estar en forma de polvo para ser re-
constituido con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua es-
terilizada exenta de pirógenos, antes de ser usado.

25 En un aspecto adicional, esta invención proporci na
composiciones de una materia adecuada para una administra-
ción 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
30 invención en un material como ciclodextrina. Ventajosamen-
te, en una realización preferida, dicho complejo de inclu-
sión proporciona una cantidad de compuesto de al menos 2,5
mgA/ml cuando la cantidad de compuesto proporcionad p r
dicho complejo es medida en una concentración en ciclodex-
35 trina de 40% p/v en agua. El complejo de inclusión del com-

5 puest en ciclodextrina puede ser aislado primero por se-
 do, habitualmente por liofilización. El complejo de inclu-
 sión seco aislado puede ser almacenado a temperatura am-
 biente durante períodos hasta dos años y más, y ser recons-
 tituido en forma de una solución del producto en la medida
 10 necesaria. Cuando se requiera una solución del pr duct ,
 puede ser preparada disolviendo el complejo de inclusión
 aislado en agua (u otro medio acuoso) en una cantidad sufi-
 ciente para generar una solución de la resistencia r queri-
 da para una administración oral o parenteral a los pacien-
 tes. Si la vía de administración escogida es la administra-
 ción parenteral, se prefiere una inyección intramuscular.
 Los compuestos pueden ser formulados para formas de dosifi-
 cación de suministro rápido (fddf), que están diseñados pa-
 15 ra liberar el ingrediente activo en la cavidad oral. Estas
 han sido formuladas a menudo usando matrices basadas en ge-
 latina 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 dis-
 20 persión 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 re-
 tirada del envase, pero una vez colocada en la boca, la ge-
 25 latina permite una disolución inmediata de la forma de do-
 sificación. Alternativamente, son usados diversos almid-
 ones para el mismo efecto.

30 El compuesto de la invención puede ser formulado tam-
 bién en composiciones rectales como supositorios o enemas
 de retención, por ejemplo, que contengan bases convenci na-
 les para supositorios como manteca de cacao u otros glicé-
 ridos.

35 Para una administración intranasal o administración
 p r inhalación, el compuest de la invención es convenien-
 temente suministrado en la forma de una solución o suspen-

97 8

si6n desde un recipiente pulverizador p r bombeo que es
apretado o bombeado por el paciente o en forma de una pre-
sentaci6n de pulverizaci6n por aerosol desde un recipiente
presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente
5 adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, tricloroflu-
rometano, diclorotetrafluoroetano, di6xido de carb6n u
otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la
unida de dosificaci6n puede ser determinada proporcionando
una v6lvula para suministrar una cantidad medida. El reci-
10 piente presurizado o nebulizador puede contener una s lu-
ci6n o suspensi6n del compuesto activo. Las c6psulas y car-
tuchos (preparados, por ejemplo, a partir de gelatina) para
ser usados en un inhalador o insuflador pueden ser formula-
das para que contengan una mezcla de polvos de un compuest
15 de la invenci6n y una base de polvo adecuada como lact sa
o almid6n. (Otras formulaciones que es necesario a~adir
son: IM y FDDF de disoluci6n r6pida).

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la
invenci6n para una administraci6n oral, parenteral o bucal
20 a un ser humano adulto medio para el tratamiento de l s es-
tados anteriormente citados (por ejemplo, depresi6n) es
aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg del ingredien-
te activo por dosis unitaria que podr6a ser administrada,
por ejemplo, una a cuatro veces al d6a.

25 Las formulaciones en aerosoles para el tratamiento de
los estados anteriormente citados (Por ejemplo, migra~ia) en
el ser humano adulto medio son preferentemente dispuestas
de forma que cada dosis medida o "golpe" de aerosol c nten-
ga aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg del com-
30 puesto de la invenci6n. La dosis diaria global con un aer -
sol estar6 en el intervalo de aproximadamente 100 mg a
aproximadamente 10 mg. La administraci6n puede ser varias
al d6a, por ejemplo, 2, 3, 4 6 8 veces, proporcionando, por
ejemplo, 1, 2 6 3 dosis cada vez.

98 97

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/ 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 forma de combinación (una formulación que

99 98

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.

Un 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 aproximadamente 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.

Una relación de dosis preferida de sertralina a un compuesto activo de esta invención en la formulación de combinación para una administración oral, parenteral 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.

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.

100 2

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 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 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 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 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 (deuterocloro-

101-45

formo, 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 purificación 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

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

Etapas 1

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

Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-yl)-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 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractores 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

102 ~~102~~

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).

5

Etapas 2

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

A una solución del compuesto del título de la Etapa
10 previa (3,05 g, 10,0 mmol), 6-metil-2-hidroxipicolinato
(1,91 g, 12,5 mmol), azodicarboxilato de dietilo (1,1 ml,
12,0 mmol) y trifenilfosfina (3,14 g, 12,0 mmol) se combi-
naron en tetrahidrofurano (35 ml). La solución se calentó
15 (50°C) y se agitó durante 18 horas. Se añadieron bicarbona-
to de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (100 ml de
cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuo-
sa se volvió a extraer seguidamente con tres partes de 50
ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los ex-
tractos orgánicos combinados se extrajeron a su vez secuen-
20 cialmente con hidróxido de sodio 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 va-
cío, produciendo un sólido pegajoso. Una cromatografía rá-
pida de la muestra proporcionó el compuesto del título
25 (2,14 g, 48% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.
H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 1,18-1,78 (m, 3H),
1,90-2,15 (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,
30 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).

Etapas 3

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

5 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
10 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 an-
15 hidro 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). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 3,78
20 (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).

Etapas 4

25 Éster 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxil]-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 μ l, 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
35 partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente aporta-

ción. 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. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 5,16 (s, 3H); MS m/z 491,4 (M+H).

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 Na_2SO_4 (columna SPE de 6 ml, 2 g). El procedimiento de extracción se repitió 2 veces más con cloruro de metileno. El disolvente se separa 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.

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 usando una columna preparatoria de HPLC proporcionó el compuesto del título: Waters Symmetry (C18 5 μm , 30x150 mm, flujo

104
105

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 preparativa de HPLC y todo con Waters Symmetry (C18 5 µm, 30x150 mm, flujo 20 ml/min, 0,1% TFA/CH₃CN). El material de partida se indica para cada ejemplo:

Ejemplo 2

10 (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

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

Ejemplo 3

15 (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

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

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

Ejemplo 5

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

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

Ejemplo 6

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

35

105
106

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

Ejemplo 7

5 (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.

Ejemplo 8

10 (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.

15 Ejemplo 9

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

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

Ejemplo 10

(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

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

Ejemplo 11

(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

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

Ejemplo 12

35 (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

107

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

Ejemplo 13

5 (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.

Ejemplo 14

10 (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.

15 Ejemplo 15

(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

20 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

25 Material de partida: 3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propilamina. TR = 3,74 minutos. MS m/z 551,3.

Ejemplo 17

30 (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.

Ejemplo 18

108

(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

Etapas 1

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

10 Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (5,42 g, 26,2 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (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 bicarbonat 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.

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

108
109

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.

A 5-metil-2-hidroxicotinato (0,92 g, 17 mmol) en tetrahydrofurano (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 tetrahydrofurano 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-yl-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 tetrahydrofuran (30 ml), se añadió gta a gta a 0°C una solución 1,0 M en tetrahydrofuran de

hidruro de litio-alumini (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 g ta a gota (a 0°C) de un total de 1 ml de hidróxido de s dío
5 acuoso 1 N. Después de agitar a temperatura ambiente duran- te 30 minutos, la mezcla se secó con sulfato de sodi an- hidro y seguidamente se filtró a través de celite. La sepa- ración del disolvente a vacío seguida de una cromatografía rápida de la muestra proporcionó el compuesto del título en
10 forma de un sólido blanco (447 mg; 48% de rendimient). ^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
20 (7R,9aS)-trans-metanosulfónico

A una mezcla bien agitada del compuesto del título (148 mg, 0,38 mmol) de la etapa previa (parcialmente di- suelto) y trietilamina (0,1 ml, 0,75 mmol) en clorur de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió cl ruro de metanosulfonilo (40 μl , 0,05 mmol). La reacción se agitó
25 seguidamente durante 1 h antes de inactivar con bicarb nato de sodio acuoso al 10% (con la adición de 20 ml de clorur de metileno). La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente ap rta-
30 ción. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfa- to de sodio anhidro) y se concentraron a vacío para propor- cionar el compuesto del título en forma de un aceite visco- so. El producto se usó en la siguiente etapa sin purifica- ción adicional.

35

Etapas 5

111

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-octahidr -
pirido- [1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi) -piridin-3-ilmetil] - (3-
metil-piridin-4-il) -amina

5 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-
10 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-
15 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.

Ejemplo 26

20 (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 minu-
tos. MS m/z 459,2.

25 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

30 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-amin -piridina. TR = 3,84 minutos. MS m/z 470,2.

Ejemplo 29

5 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
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

10 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-
morfolin-4-iletil)-amina

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

15 Ejemplo 31

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

20 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

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

Ejemplo 33

30 (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

114

(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

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

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

Ejemplo 36

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

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

Ejemplo 37

(7R, 9aS) -trans- [6- (2-benzo [d] isoxazol-3-il-octahidr -
20 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

(7R, 9aS) -trans- [6- (2-benzo [d] isoxazol-3-il-octahidr -
25 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).

30

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

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

115 ~~114~~

Ejemplo 40

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

5

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-en
10 (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 bicarbonat de
sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (250 ml de cada
uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se-
15 guidamente 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
20 sílice) mallas de 47-61 micrómetros; elución con meta-
nol/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

25 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
30 (3,25 g, 21,3 mmol), azodicarboxilato de dietilo (2,7 ml,
17,0 mmol) y trifenilfosfina (4,46 g, 17,0 mmol) se combi-
naron en tetrahidrofurano (50 ml). La solución se calentó
(50°C) y se agitó durante 18 horas. Se añadieron bicarbona-
to de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (100 ml de
35 cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuo-

116 ~~5~~

sa se extrajo a continuación nuevamente c n 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. ^1H 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). ^{13}C 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-2H-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol

A una solución parcial enfriada en un baño con hielo y 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). ^1H 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

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

 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 agitó 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. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 5,15 ppm.

Etapas 5

Procedimiento general

30 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

118 

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 Ejempl 40, Etapa 5, con Waters Symmetry (C18, μ M, 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-octahidr -
10 pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-
tiazol-2-ilamina

Material de partida: 2-amino-tiazol y el mesilat 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-
15 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-
20 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 =
25 8,56 minutos. MS m/z 473,3.

Ejemplo 44

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
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 =
30 8,66 minutos. MS m/z 484,3.

Ejemplo 45

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

Material de partida: 3-amino-piraz 1. TR = 8,60 minutos. MS m/z 459,2.

Ejemplo 46

5 (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.

Ejemplo 47

10 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr - 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.

15 Ejemplo 48

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

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

Ejemplo 49

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

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

Ejemplo 50

30 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr - pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil] - pirimidin-4-ilamina

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

Ejemplo 51

120 K

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

Material de partida: 6-metoxi-3-amino-piridina. TR =
5 8,88 minutos. MS m/z 500,3.

Ejemplo 52

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahidro-
pirido-[1,2-a]pirazin-7-ylmetoxi)-piridin-2-ylmetil]-(2-
pirrolidin-1-yletil)-amina

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

Ejemplo 53

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-octahidr -
pirido-[1,2-a]pirazin-7-ylmetoxi)-piridin-3-ylmetil]-
15 dietilamina

Etapas 1

Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-yl)-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,
20 32,3 mmol) en piridina (16 ml) y seguidamente se calentó
(110°C) con agitación durante 18 horas. Se añadieron bicar-
bonato 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
25 100 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; elu-
ción con metanol/cloruro de metileno = 6,94 en volumen)
30 proporcionó (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl-
octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-yl]-metanol (3,46 g, 43%
de rendimiento) en forma de un sólido amorfo. MS m/z 306
(M+1).

121 ~~122~~

A una solución de 2-clor -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 tetrahidrofurano 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-clor -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- 1

A una solución de 2-clor -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 ca-
 5 lienta 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 so-
 dio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para
 10 proporcionar 900 mg (68% de rendimiento) de (S)-1-(6-clor -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).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-
 15 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 tetrahidrofurano 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-cl ro-
 20 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
 25 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
 30 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

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-cloropiridin-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).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidropirido-[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 tetrahidrofurano seguido de 0,65 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 (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-azetidín-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-clor -5-(clorometil)piridina (0,34 g, 2,1 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 389 mg (4,14 mmol) de hidrocloreuro 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. ^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-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 tetrahidrofurano seguidos de 1,10 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 (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). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 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. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 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-octahidropirido-[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 tetrahidrofurano 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). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 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

126 

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

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (318
 5 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 ca-
 lienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla
 de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres
 10 veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfat de
 sodio. La concentración del disolvente proporcionó un acei-
 te que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
 para proporcionar 340 mg (77% de rendimiento) de (6-cl ro-
 piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina. H^1 RMN de dia-
 15 gnóstico (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-
 20 pirido- [1,2-a]pirazin-7-il]metanol (350 mg, 1,21 mmol) pre-
 parado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 8 ml de
 tetrahidrofurano seguido de 1,52 ml de una solución 1,0 M
 de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta duran-
 te 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-
 25 ilmetil)-ciclopentil-metilamina (340 mg, 1,52 mmol). La s -
 lución 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
 30 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,
 35 164,1. MS m/z 476,5 (M+1).

122 X26

Ejemplo 59

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

- 5 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'-dimetiletetilendiamina 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
- 10 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-cloropiridín-3-ilmetil)-N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina. ^1H 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).
- 15
- 20 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 tetrahidrofurano seguidos de 1,19 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta
- 25 durante 30 minutos a 50°C y se añade N-(6-cloro-piridín-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
- 30 sobre gel de sílice para proporcionar 25 mg del compuesto del título (5% de rendimiento). ^{13}C 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,

128 ~~127~~

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).

Ejemplo 60

5 (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 10 (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 s di . La concentración del disolvente proporcionó un aceite que 15 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 20 (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) pre- 25 parado como en la Etapa 1 del ejemplo 53 se le añaden 2 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,36 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 (66 mg, 0,36 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 30 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, 35 $CDCl_3$) 18,5, 27,1, 29,1, 35,0, 35,2, 36,3, 48,4, 53,9,

129 128

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

5 (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 sodi. 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-cloro-piridin-3-ilmetil)azepano. ^1H 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 tetrahidrofurano seguidos de 1,24 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)-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). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 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

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

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (369 mg, 2,28 mmol) en 5 ml de acetonitrilo seco se añaden 521
10 mg (4,52 mmol) de (S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidin na 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
15 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. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 3,35 (s, 2H), 7,28
20 (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
25 tetrahidrofurano seguidos de 1,25 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido 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
30 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). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3)
35 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

5 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetil)-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
 10 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 sodi. La
 15 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-cloropiridin-3-ilmetil)amina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 1,16 (s, 9H), 1,60-1,80 (brs, 1H), 3,72 (s, 2H),
 20 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
 25 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
 30 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). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,2,
 35 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

5 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-
pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridín-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
 10 (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 sodi. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que
 15 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 420 mg (56% de rendimiento) de N-metil-terc-butil(6-cloro-piridín-3-ilmetil)-amina. H¹ RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 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),
 20 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 tetrahidrofurano seguidos de 0,98 ml de una solución 1,0 M de
 25 terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade N-metil-terc-butil-(6-cloro-piridín-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
 30 resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 111 mg del compuesto del título (30% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 26,4, 27,1, 29,2, 34,5, 36,3, 48,5, 52,0, 53,9,
 35 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

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

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (500 mg, 3,08 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,42 ml (6,17 mmol) de tiazolidina seguidos de 852 mg (6,17 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 sodi. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía 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).

20 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
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 tetrahidrofurano seguidos de 0,58 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-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
30 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,

13A ~~132~~

129,7, 139,9, 147,0, 161,2, 163,6, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 66

5 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-imidaz 1-
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 acetonitrilo seco se añaden 420 ml (6,17 mmol) de imidazol seguidos de 852 mg (6,17 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C du-
10 rante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con clorur de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentra-
ción del disolvente proporcionó un aceite que se purificó
15 por cromatografía 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).

20 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
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 tetrahidrofurano seguidos de 1,03 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta du-
25 rante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-imidaz 1-1-ilmetil-piridina (200 mg, 1,03 mmol). La solución se ca-
lienta 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
30 resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 229 mg del compuesto del título (62% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 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,

135 134

130,3, 137,3, 138,3, 146,1, 161,2, 164,1, 164,1. MS m/z 445,5 (M+1).

Ejemplo 67

5 (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 acetonitrilo seco se añaden 384 mg (3,39 mmol) de N-metilciclohexilamina seguidos de 468 mg
10 (3,39 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
15 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 700 mg (95% de rendimiento) de (6-cloropiperidin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 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).

20 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 tetrahidrofurano seguidos de 1,15 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante
25 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (274 mg, 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
30 resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 203 mg del compuesto del título (45% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 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, 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

5 (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 acetonitrilo seco se añaden 3,14 ml (6,28 mmol) de una solución 2 M de dimetilamina en THF
10 seguida de 434 mg (3,14 mmol) de carbonato de potasi. 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 propor-
15 cionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 194 mg (36% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 45,5, 60,7, 124,2, 133,6, 139,7, 150,2, 150,4; MS 173,2 (M+H).

20 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (430 mg, 1,50 mmol) pre-
parado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 10 ml de tetrahidrofurano seguido de 1,87 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta duran-
25 te 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
30 resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 270 mg del compuesto del título (43% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 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,
35 140,1, 147,2, 161,3, 163,5, 164,2. MS m/z 422,4 (M+1).

Ejempl 69

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

5 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
10 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
25 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
30 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).

35

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
5 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 calien-
ta a 80°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de re-
acción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces
10 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 pro-
porcionar 640 mg (48% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-
3-ilmetil)-(2-metoxi-1-metiletil)-amina. C^{13} RMN de dia-
15 gnóstico (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).

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
20 de tetrahidrofurano seguidos de 1,22 ml de una solución 1,0
M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta du-
rante 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
25 con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metilen. 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 210 mg del compuest del
título (46% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100
30 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).

Ejempl 71

139 ¹³⁸

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

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (498 mg, 3,07 mmol) en 6 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,63 ml (6,14 mmol) de 2-metil-pirrolidinona seguidos de 424 mg (3,07 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 s dio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para pr - porcionar 500 mg (78% de rendimiento) de 2-cloro-5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 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), 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 tetrahidrofurano seguidos de 0,77 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-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). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 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).

Ejemplo 72

5 (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

Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (18,8 g, 90,7 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en 10 (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 15 extraer seguidamente con tres partes de 100 ml de clorur 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 20 (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, 25 164,1; 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 du- 30 rante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con clorur de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó p r cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 581 35 mg (77% de rendimiento) de 2-cloro-5-piperidin-1-ilmetil-

141

piridina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 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).

5 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-
pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (170 mg, 0,59 mmol) an-
teriormente preparado se añaden 2 ml de tetrahidr furano
seguidos de 0,74 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido
de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a
10 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 cl rur
de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de s -
dio, se concentra y el sólido resultante se purifica por
15 cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 176 mg
del compuesto del título (65% de rendimiento). C^{13} RMN de
diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 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,
20 163,6, 164,1. MS m/z 462,5 (M+1).

Ejemplo 73

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

25 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Eta-
pa 2 del Ejemplo 72 y usando 2-clor -5-
(clorometil)piridiina. 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,
30 60,7, 124,2, 133,6, 139,7, 150,2, 150,4; MS 173,2 (M+H).

 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
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 tetrahidrofurano seguid s de 0,68 ml de una s lución 1,0
35 M de terc-butóxido de p tasi . La reacció se calienta du-

rante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloropiridin-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
 5 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,
 10 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).

Ejemplo 74

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

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando. La reacción proporcionó 1,0 g (87% de rendimiento) de 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-metilamina. 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),
 20 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 (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidropirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (146 mg, 0,51 mmol)
 25 preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,64 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-cloropiridin-3-ilmetil)-metilalilamina (118 mg, 0,64 mmol). La solución se
 30 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, $CDCl_3$)
 35

143
142

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).

5

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

10 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. ^1H 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).

15

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 tetrahidrofurano 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 25 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). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 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).

30

Ejemplo 76

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

5 Siguiendo 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. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

10 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
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
15 de tetrahidrofurano 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 (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
20 con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metilen. 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). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 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

30 (7S,9aS)-cis-7-(5-azetidín-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-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 hidrociorur de azitidina. La
35 reacción proporci nó 200 mg (53% de rendimient) de 1-(6-

cl r -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 (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidropirido-[1,2-a]pirazin]-metanol (151 mg, 0,53 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,66 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a $50^\circ C$ 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). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 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. MSm/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]-octahidropirido-[1,2-a]pirazina

Siguiendo 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. 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, 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-benz [d]isoxazol-3-il-octahidropirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (179 mg, 0,62 mmol)

145
146

preparado como en la Etapa 1 del Ejempl 72 se añaden 2 ml de tetrahidrofurano 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-
5 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
10 de sílice para proporcionar 96 mg del compuesto del título (36% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 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
15 m/z 434,5 (M+1).

Ejemplo 79

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

20 Etapa 1: A una solución de 2-clor-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
25 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)
30 de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 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-benz [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 tetrahidrofurano 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-cloropiridin-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). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 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. MSm/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 80

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzodisoxazol-octahidropirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando 3-hidroxipirrolidina. La reacción proporcionó 584 mg (90% de rendimiento) de 1-(6-cloropiridin-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).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzodisoxazol-3-il-octahidropirido-[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 tetrahidrofuran seguidos de 0,85 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta du-

rante 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

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

15 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-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 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).

20 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
 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 tetrahydrofurano seguidos de 0,90 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-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). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 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).

188

149

Ejemplo 82

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

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Eta-
pa 1 del Ejemplo 79 y usando N-metilciclohexilamina. La re-
acción proporcionó 598 mg (99% de rendimiento) de (6-cloro-
piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. ^1H RMN de dia-
gnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,06-1,32 (m, 6H), 1,60-1,89 (m,
10 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
15 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden
3 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,53 ml de una solu-
ción 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se ca-
lienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-clor -
piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (126 mg, 0,53
20 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se in-
activa con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metile-
no. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodi, se
concentra y el sólido resultante se purifica por cromat -
grafía sobre gel de sílice para proporcionar 72 mg del com-
25 puesto del título (34% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnós-
tico (100 MHz, CDCl_3) 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).

30

Ejemplo 83

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

35 Siguiend el pr cedimiento general descrito en la Eta-
pa 1 del Ejempl 79 y usando N-metilciclohexilamina. La re-

150 ~~149~~

acción prop rci nó 598 mg (99% de rendimiento) de (6-cl ro-
piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. H^1 RMN de dia-
gnóstico(400 MHz, $CDCl_3$) 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
5 (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-octahidr -
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
10 de tetrahydrofurano seguidos de 0,53 ml de una solución 1,0
M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta du-
rante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-
ilmetil)-ciclohexil-metilamina (126 mg, 0,53 mmol). La s -
lución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5
15 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 títul
(38% de rendimiento. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$)
20 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

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

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Eta-
pa 1 del Ejemplo 79 y usando dimetilamina. La reacción pr -
30 porcionó 356 mg (81% de rendimiento) de 1-(6-cloro-
piperidin-2-ilmetil)-dimetilamina. H^1 RMN de diagnósti-
co(400 MHz, $CDCl_3$) 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).

150
151

A (7S,9aS)-cis-[2-benz [d]isoxazol-3-il- ctahidro-
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
5 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta du-
rante 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
10 se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido
resultante se purifica por cromatografía sobre gel de síli-
ce 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,
15 108,6, 110,7, 115,8, 116,4, 122,4, 129,6, 139,0, 156,9,
161,3, 163,8, 164,1. MSm/z 422,5 (M+1).

Ejemplo 85

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

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Eta-
pa 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
25 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-octahidr -
30 pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (115 mg, 0,40 mmol) pre-
parado 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 duran-
te 30 minutos a 50°C y se añade (6-clor -piridin-2-
35 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 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).

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

15 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).

25 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 tetrahidrofurano seguidos de 0,79 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-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 y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 43 mg del compuesto del título (15% de

rendimient). 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).

5

Ejemplo 87

(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

10 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), 15 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-octahidr-
20 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 tetrahidrofurano 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
25 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
30 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).

Ejemplo 88

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

5 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-cloropiridin-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).

10 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-yl-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 tetrahidrofurano seguidos de 0,56 ml de una solución 1,0
M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta du-
15 rante 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
20 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,
25 116,4, 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).

Ejemplo 89

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

54
55

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-octahidr -
pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (196 mg, 0,68 mmol)
5 preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2,5
ml de tetrahidrofurano 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
10 solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva
con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metilen . 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 tí-
tulo (12% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz,
15 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).

20

Ejemplo 90

(7R,9aS)-trans-2-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 Eta-
25 pa 2 del Ejemplo 72 y usando pirrolidina. La reacción pr -
porcionó 900 mg (68% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-
3-ilmetil)-pirrolidina. H¹ RMN de diagnóstico(400 MHz,
CDCl₃) 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),
30 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
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 tetrahidrofurano seguidos de 0,94 ml de una s lu-
35 ción 1,0 M de terc-butóxid de p tasio. La reacción se ca-

lenta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-
piridin-3-ilmetil)-pirrolidina (184 mg, 0,94 mmol). La s -
lución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con
5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa
5 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,
CDCl₃) 23,6, 27,9, 29,2, 36,4, 48,5, 53,9, 54,2, 54,5,
10 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) ..

Ejemplo 91

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

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Eta-
pa 2 del Ejemplo 72 y usando pirrolidina. La reacción pr -
porcionó 900 mg (68%) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-
20 pirrolidina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 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)-
25 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 s lu-
ción 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se ca-
lienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-clor -
30 piridin-3-ilmetil)-pirrolidina (184 mg, 0,94 mmol). La so-
lución 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
35 de sílice para proporci nar 22 mg del compuest del título

(5% de rendimiento). ^1H 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, 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

15 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 25 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 h ras. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por 35

cromatografía rápida para proporcionar 20 mg (80%) del compuesto del título. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 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-octahidr -
pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-
pirrolidin-(R)-3-ol

10 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-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).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
 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 tetrahidrofurano seguidos de 0,77 ml de una solución
 20 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (R)-1-(6-clor -
 piridin-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
 25 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). 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 94

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

5 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-cloro-piridin-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, 10 $J = 8,3$ 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)-octahidropirido-[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 tetrahidrofurano seguidos de 0,39 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-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 15 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, 25 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)-octahidropirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-3-ilmetil}-dimetilamina

35 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,

159
160

CDCl₃) 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
5 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden
1,5 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,32 ml de una solu-
ción 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se ca-
lienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-
piridin-3-ilmetil)-dimetilamina (54 mg, 0,32 mmol). La so-
lución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con
10 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 títul
15 (32% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz,
CDCl₃) 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).

20

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

Seguendo el procedimiento general descrito en la Eta-
25 pa 2 del Ejemplo 72 y usando metiletilamina. La reacción
proporcionó 1,0 g (87% de rendimiento) de 1-(6-cl r -
piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. H¹ RMN de diagnósti-
co(400 MHz, CDCl₃) 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 =
30 8,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,2 y 5,8Hz); 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 tetrahidr furano seguidos de 0,34 ml de una s lu-
35 ción 1,0 M de terc-butoxido de potasi . La reacción se ca-

lenta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloropiridin-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
 5 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). ¹³C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 12,4, 27,1, 29,1, 36,3, 41,4, 48,4, 50,7, 51,0,
 10 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

15 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidropirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidropirido-[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
 20 rápida para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 64%). ¹H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 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,
 25 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).

35

Ejemplo 98

162 

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

Una solución de éster (6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-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).

Ejemplo 99

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

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-yl-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=6,9Hz); MSm/z 464,3 (M+1).

Ejemplo 100

5 (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%). H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 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).

25

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

35

164 1/3

fía 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).

25

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

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

ffia rápida para proporcionar el compuesto del título (3 g, 5%). ^1H 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).

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

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. ^1H 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 (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 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)-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). ^{13}C 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

166 45

(7S,9aS)-cis-2-benz [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

15 (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%). ¹H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 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).

35

Ejemplo 107

167 166

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

Una solución de éster 6-(2-(5-fluor)-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%). ^1H 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)-octahidr - 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, CDCl_3)

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 =
 5 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

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-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-
 15 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 acetonitril (3
 ml) se agitó a 60°C durante 7 horas. Después de enfriar, el
 disolvente se separa y el residuo se purifica por cromat -
 20 grafía 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
 25 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 repre-
 sentativamente que exhibían un valor de K_i de aproxima-
 damente 20 nM o menos para al menos dos de los siguientes re-
 30 ceptores: D2, 5HT1B y 5HT2A o un valor de K_i efectiv de
 aproximadamente 10 nM o menos para cada uno de dichos re-
 ceptores

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morf lin-
 4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)- ctahidro-pirid -[1,2-
 35 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

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

10 (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-octahidr - pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-
15 metilamina

(7R, 9aS) -trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr - 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
20

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

25 (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-
30 [1,2-a]pirazina

(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

120 ~~12~~

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

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

(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-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidr -
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]-
15 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)-
20 piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]-isoxazol-3-il)-
octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

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

25 (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-
30 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

171 70

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

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

(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-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-
15 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-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-
20 octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-dimetilamina

(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

25 (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

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

(7R, 9aS) -trans-7-(6-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-(5-fluor -benzo[d]isoxaz 1-3-il)- ctahidr -pirido-

35 [1,2-a]pirazin-2-ilmetil}-pirrolidin-1-ilamina

172 7

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

5 (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

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

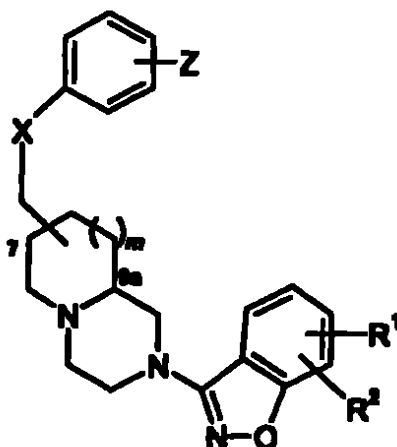
(7R, 9aS) - trans - [6 - (2 - benzo [d] isoxazol - 3 - il - octahidro -
pirido - [1, 2 - a] pirazin - 7 - ilmetoxi) - piridin - 2 - ilmetil] -
15 bencilamina

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

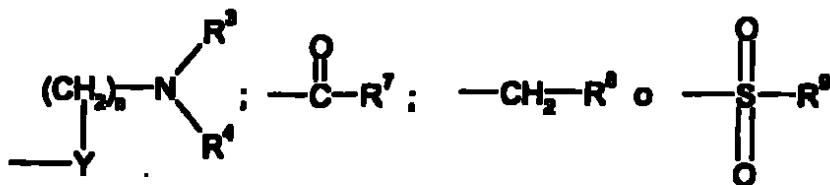
(7S, 9aS) - cis - 2 - benzo [d] isoxazol - 3 - il - 7 - (5 - pirrolidin -
20 1 - ilmetil - piridin - 2 - iloximetil) - octahidro - pirido - [1, 2 -
a] pirazina .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que tiene la fórmula



5 o su enantiómero (R) o (S), o sus isómeros cis 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 R' es hidrógeno o alcoxi (C₁-C₃); R⁸ es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃); y R⁹ es alcoxi (C₁-C₃);

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

Y es metileno, en donde n es 0, 1 ó 2; u oxígeno, ní-
15 trógeno 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 (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógen, un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, y un cualquiera de estos grupos

pos puede estar sin sustituir sustituido con un 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 grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, amino, halógeno o hidroxilo; o

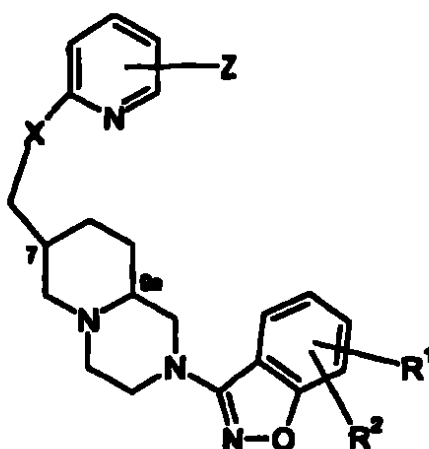
5 R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman:

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

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

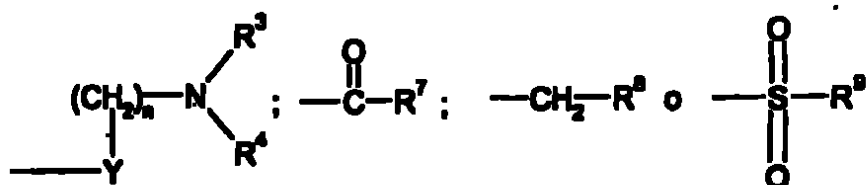
15 en donde cualquiera de dichos anillos (i) o (ii) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), arilo (C_6-C_{10}), aralquilo (C_7 a C_{13}), heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxilo, amino, ciano o halógeno.

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



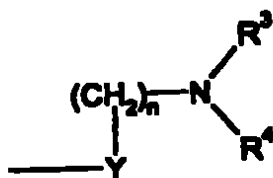
en el que Z es

175 ~~176~~



X es oxígeno; n es 0; R¹ es hidrógeno o halógeno; y R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃).

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

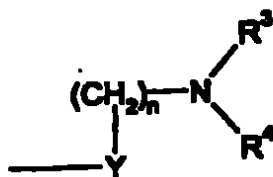


5

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

10 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, en el que Z es



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 iii) un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros sin sustituir, anillo heterocíclico que, además del átomo de nitrógeno al que R³

20 y R⁴ están unidos, tiene un átomo de nitrógeno adicional, o un átomo de azufre o de oxígeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es halógeno; y R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman

- 126 X5
- i) un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, 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); o
- 5 ii) un anillo de 5 a 6 miembros, anillo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₃), y anillo que tiene un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno adicional.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 10 (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
- 15 (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
- 20 (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]-etilmetilamina
- 25 (7R, 9aS) -trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etilmetilamina
- (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

177 ~~76~~

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

(7R, 9aS) -trans-7- (5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-
5 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-pirid -
[1,2-a]pirazina

10 (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-octahidr -
pirido- [1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi) -piridin-3-ilmetil] -terc-
15 butilamina

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

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

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

25 (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] -
30 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

(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

5 (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

10 (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-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

25 (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

30 (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}-dimetilamina

(7R, 9aS) -trans- {6- [2- (5-flu ro-benz [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-
5 ilmetil) -piridin-2-iloximetil] -2- (5-fluoro-
benzo [d] isoxazol-3-il) -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} - [3- (4-metil-piperazin-1-il) -propil] -amina

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

(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-2-ilmetil} -pirrolidin-1-ilamina

15 (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-
20 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

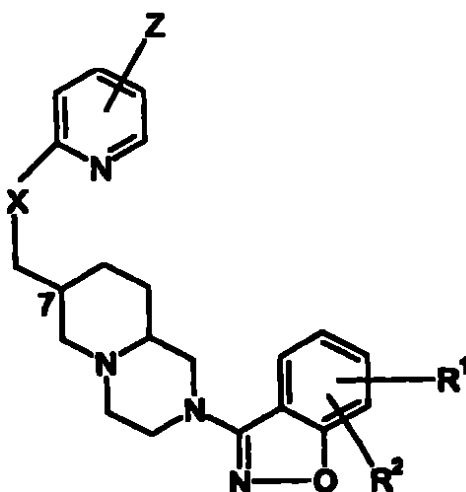
(7R, 9aS) -trans-2-benzo [d]isoxazol-3-il-7- (6-
25 pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil) -octahidro-
pirido- [1, 2-a]pirazina

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

30 (7R, 9aS) -trans-2-benzo [d]isoxazol-3-il-7- (5-
pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil) -octahidro-
pirido- [1, 2-a]pirazina

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

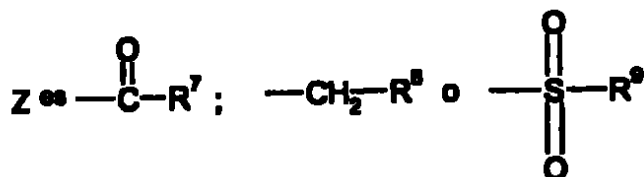
7. Un compuesto de fórmula:



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

5 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
10 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 alcoxi (C₁-C₃).

15 8. El compuesto de la reivindicación 7, 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;

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

éster 6-(2-benz [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-
5 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;

10 (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 ;

15 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-
20 imetoxi)-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;

éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-
[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido
25 (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-
30 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.

9. Una composición farmacéutica, que comprende el com-
35 puesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo; y un vehícul farmacéuticamente aceptable.

10. 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.

11. 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 K_i 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.

12. 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 la reivindicación 1 o la reivindicación 11.

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 que tiene un antagonismo de al menos 80%, o un agonista inverso para cada uno de los receptores D2, 5HT1B y 5HT2A.

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 inhibidor D2, 5HT1B que tiene una actividad inhibidora eficaz con una K_i eficaz in vivo de no más de 15 nM en cada uno de dichos receptores.

15. 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 ge-

neralizado, trastornos del movimiento que incluyen la en-
 fermedad de Huntington, disquinesia asociada con terapia de
 agonistas de dopamina, enfermedad de Parkinson, síndrome de
 piernas inquietas, dependencias de sustancias químicas,
 5 trastornos que comprenden como un síntoma del mismo una de-
 ficiencia en la percepción, demencia, trastornos y epis-
 dios de ánimo en un mamífero; ansiedad o trastornos psicó-
 ticos incluida la esquizofrenia, de tipo paranoide, desor-
 ganizado, catatónico, indiferenciado o residual; trastor-
 10 n esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo de tipo deli-
 rante o de tipo depresivo; trastorno delirante; psicosis
 inducidas por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína,
 alucinógenos, inhalantes, opiáceos o fenciclidina; trastor-
 no de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la
 15 personalidad de tipo esquizoide, trastorno de pánico; ag-
 rafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno ob-
 sesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático;
 trastorno de estrés agudo; dependencias de sustancias quí-
 micas: por adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína, opiá-
 20 ceos o nicotina; trastornos que comprenden, como un síntoma
 de los mismos, una deficiencia en la percepción, un funci-
 namiento anormal en uno más aspectos cognoscitivos; una de-
 ficiencia de la memoria, intelecto o aprendizaje y capaci-
 dad lógica, en un individuo particular con relación a otros
 25 individuos dentro de la misma población de edad general,
 reducción en cualquier funcionamiento particular del indi-
 viduo en uno o más aspectos cognoscitivos, declive cognos-
 citivo relacionado con la edad; demencia, enfermedad de
 Alzheimer, demencia por infarto múltiple, demencia alcohó-
 30 lica u otra demencia relacionada con drogas, demencia as-
 ciada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demen-
 cia asociada con la enfermedad Huntington o enfermedad de
 Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; demencia re-
 lacionada con Alzheimer, delirio; trastorno amnésico; tras-
 35 t r n de estrés post-traumático; retraso mental; un tras-

torn del aprendizaje, p r ejemplo, trastorn 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; trast rnos

5 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 de

10 presivo con características catatónicas; un episodio del ánimo con aparición en el post-parto; depresión de p st-apoplejía; trastorno depresivo principal; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquiz -

15 frenia; 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

20 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

25 de episodio único, depresión recurrente, depresión inducida por el abuso de menores y depresión de post-parto, trast rno de ansiedad generalizado, fobia; agorafobia, fobia s -

30 cial 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 obsesiv -

35 compulsivo, trastorno de pánico, trastorn s de la memoria,

185 184

demencia, trastornos amnésicos y declive cognoscitivo relacionado 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 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

5

10

15

administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 11.

DERIVADOS AZABICÍCLICOS DE PIRIDILOXIMETILO Y BENCISOXAZOL

Resumen de la descripción

Un compuesto azabíclico sustituido de aminometilpiri-
diloximetilo/bencisoxazol, una composición farmacéutica que
5 comprende el mismo y un método para tratar uno o más tras-
tornos del CNS u otros, que incluye el tratamiento concu-
rrente de trastornos como esquizofrenia y depresión.

188
187

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
LUMB, J. TREVOR
PFIZER INC
201 Tabor Road, Morris Plains
New Jersey 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 9 de febrero de 2005 MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de expedición: 01.02.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25322A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/000499
Fecha de presentación internacional: 23.02.2004
Fecha de prioridad: 12.03.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

188 787

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Ullrich, J.
Tel: + 49 89 2399-8048

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25322A
 Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/000499
 Fecha de presentación internacional: 23.02.2004
 Fecha de prioridad: 12.03.2003
 Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D471/04, A61K31/495
 Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒ Recuadro I Base de este informe

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 19.03.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 01.02.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen

Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Baston, E

Tel: + 49 89 2399-8229

191 ~~90~~

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:

☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))

☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

Descripción, Páginas

Reivindicaciones, Números

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

☐ la descripción, páginas

- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 12-15 "con respecto a la aplicación industrial.

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 12-15 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-11
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja adjunta.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/000499

Ítem III

Las reivindicaciones 12-15 se relacionan con temas, considerados por esta Autoridad, cubiertos por provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de los temas encontrados en estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(i) del PCT).

Ítem V

Los siguientes documentos fueron citados en el reporte de búsqueda y se tomaron en cuenta para la evaluación de la presente solicitud:

D1: WO 00/39128 A (BRIGHT GENE MICHAEL; DESAI KISHOR AMRATLAL (US); PFIZER PROD INC (US)) 6 de Julio de 2000;
D2: WO 99/52907 A (BRIGHT GENE MICHAEL; PFIZER PROD INC (US)) 21 de octubre de 1999;
D3: WERMUTH ET AL: "La práctica de la Química Medicinal" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, XX, XX, 1996, páginas 203-237.

La presente solicitud se relaciona con derivados azabíclicos piridiloxil- / piridilamino-metil sustituidos considerados útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC debido a las afinidades de fijación con receptores 5-HT.

Se reconoce la novedad versus los documentos D1 y D2 en vista de que toda la materia reivindicada se relaciona con congéneres pirido-sustituidos (Artículo 33(2) del PCT). Sin embargo, el documento D1 ya comprende de manera genérica derivados pirido (no se mencionan ejemplos específicos) y por lo tanto, con base en este solo documento, una persona capacitada en el estado de la técnica habría reemplazado un anillo dirimido (D1) por un grupo piridina con el fin de llegar a los compuestos de la presente solicitud (Artículo 33(3) del PCT). Esto se hace aún más evidente si el documento D2 (derivados de fenilo) es considerado, específicamente en conexión con la enseñanza general de D3 con respecto a reemplazos isostéricos (equivalencia cíclica de C=C y C=N). Por consiguiente se concluye que los derivados pirido reivindicados no representan una contribución inventiva sobre el estado de la técnica anterior.

El solicitante debe tener en cuenta que las reivindicaciones 10 y 11 no son de un alcance más estrecho debido a la actividad de fijación especificada. Además, tal mención no se permite a la luz del Artículo 6 del PCT, puesto que una actividad biológica específica todavía necesita encontrar una aplicación práctica en la forma de un tratamiento real definido de una condición patológica.

Para la evaluación de las reivindicaciones 12-15 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en

195

~~194~~

tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

196 35

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LUMB, J. TREVOR
PFIZER Inc
201 Tabor Road, Morris Plains,
New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

FEB 09 2005

MOPS IP GLBL SRVS

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	01.02.2005
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference PC25322A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/IB2004/000499	International filing date (day/month/year) 23.02.2004	Priority date (day/month/year) 12.03.2003
--	--	--

Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.
--

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 23399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 23399 - 4465	Authorized Officer Ullrich, J Tel. +49 89 23399-8048 
---	--

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25322A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/IB2004/000499	International filing date (day/month/year) 23.02.2004	Priority date (day/month/year) 12.03.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/04, A61K31/495		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19.03.2004	Date of completion of this report 01.02.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Baston, E Telephone No. +49 89 2399-8229 	

198 197

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/000499

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-74 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

199 178

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2004/000499

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 12-15 "with respect to industrial applicability"
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

200 - 199

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/000499

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

20 200
International application No.

PCT/IB2004/000499

T section III

Claims 12-15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- D1: WO 00/39128 A (BRIGHT GENE MICHAEL ; DESAI KISHOR AMRATLAL (US); PFIZER PROD INC (US)) 6 July 2000;
D2: WO 99/52907 A (BRIGHT GENE MICHAEL ; PFIZER PROD INC (US)) 21 October 1999;
D3: WERMUTH ET AL: "The Practise of Medicinal Chemistry" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, XX, XX, 1996, pages 203-237.

The present application deals with Pyridyloxy- / Pyridylamino-methyl substituted azabicyclic derivatives which are considered to be useful for the treatment of CNS-related diseases due to binding affinities for 5-HT receptors.

Novelty is acknowledged versus documents D1 and D2 in view of the fact, that all subject-matter claimed relates to Pyrido-substituted congeners (Art. 33(2) PCT). However document D1 already generically comprises pyrido-derivatives (no specific examples mentioned) and thus based on this document alone a person skilled in the art would have replaced a pyrimido-ring (D1) by a pyridine group in order to arrive at compounds of the present application (Art. 33(3) PCT). This becomes even more evident if document D2 (phenyl derivatives) is considered, specially in connection with the general teaching of D3 with respect to isosteric replacements (ring equivalence of C=C and C=N). It is thus concluded that the claimed pyrido-derivatives are not representing an inventive contribution over the prior art.

The Applicant should bear in mind that claims 10-11 are not of a narrower scope due to the specified binding activity. Moreover such a mention is not allowable in view of Art. 6 PCT, since a specific biological activity still needs to find a practical application in the

202 204

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/000499

form of a defined real treatment of a pathological condition.

For the assessment of the present claims 12-15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/IB2004/000499

203

202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/39128 A (BRIGHT GENE MICHAEL ; DESAI KISHOR AMRATLAL (US); PFIZER PROD INC (US)) 6 July 2000 (2000-07-06) claim 1	1-15
Y	WO 99/52907 A (BRIGHT GENE MICHAEL ; PFIZER PROD INC (US)) 21 October 1999 (1999-10-21) cited in the application claim 1	1-15
Y	WERMUTH ET AL: "The Practise of Medicinal Chemistry" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, XX, XX, 1996, pages 203-237, XP002190259 page 210 - page 215	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2004

Date of mailing of the international search report

23/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/000499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0039128	A	06-07-2000	
		AT 260278 T	15-03-2004
		AU 761711 B2	05-06-2003
		AU 6361499 A	31-07-2000
		BG 105710 A	28-02-2002
		BR 9916807 A	23-10-2001
		CA 2356985 A1	06-07-2000
		CN 1332740 T	23-01-2002
		CZ 20012386 A3	13-02-2002
		DE 69915113 D1	01-04-2004
		DK 1140931 T3	19-04-2004
		EA 3099 B1	26-12-2002
		EE 200100346 A	16-12-2002
		EP 1140931 A1	10-10-2001
		HR 20010488 A1	31-08-2002
		HU 0104852 A2	29-05-2002
		WO 0039128 A1	06-07-2000
		ID 30117 A	08-11-2001
		JP 2002533463 T	08-10-2002
		NO 20013215 A	27-08-2001
		NZ 511964 A	29-08-2003
		SK 9002001 A3	04-04-2002
		TR 200101979 T2	21-12-2001
		TW 523514 B	11-03-2003
		US 6525196 B1	25-02-2003
		ZA 200105041 A	20-06-2002
WO 9952907	A	21-10-1999	
		AT 248838 T	15-09-2003
		AU 749254 B2	20-06-2002
		AU 3268799 A	01-11-1999
		BG 104915 A	31-07-2001
		BR 9909522 A	19-12-2000
		CA 2327782 A1	21-10-1999
		CN 1117092 B	06-08-2003
		CZ 20003684 A3	13-03-2002
		DE 69910997 D1	09-10-2003
		DE 69910997 T2	19-05-2004
		DK 1070065 T3	24-11-2003
		EA 3400 B1	24-04-2003
		EP 1070065 A1	24-01-2001
		ES 2204154 T3	16-04-2004
		HK 1035719 A1	24-12-2003
		HR 20000653 A1	30-04-2001
		HU 0102400 A2	28-11-2001
		WO 9952907 A1	21-10-1999
		ID 26086 A	23-11-2000
		JP 3496759 B2	16-02-2004
		JP 2002511469 T	16-04-2002
		NO 20005004 A	27-11-2000
		NZ 507010 A	30-05-2003
		PL 343408 A1	13-08-2001
		PT 1070065 T	31-12-2003
		SI 1070065 T1	31-12-2003
		SK 14782000 A3	04-06-2002
		TR 200002932 T2	22-01-2001
		TW 555758 B	01-10-2003
		US 2003181458 A1	25-09-2003
		US 6525048 B1	25-02-2003
		ZA 9902596 A	08-10-2000

204
203

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05091341 00000000 Folios: 202
Fecha (MD): 2005-09-09 16:46:02
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	(/)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(/)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(/)	()
- Descripción de la invención.	(/)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	(/)	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(/)	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

Fecha:

[Handwritten signature]
SEP 14 09 08 2005

205
204

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

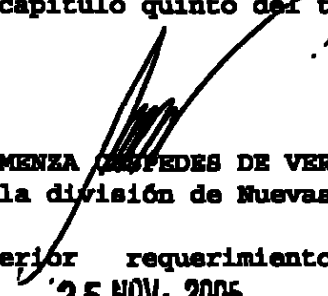
REFERENCIA	Radicación No.	5 91341
	Solicitud internacional	IB2004/000499
	Fecha inicio fase nacional	12/10/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11083

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Aclarar el motivo por el cual el Señor J. Trevor Lumb aparece con diferentes cargos en distintas compañías: Secretario Asistente con Pharmacia & Upjohn Company, Vicepresidente con Pfizer Products Inc, Asistente General Consejero de Patentes en Pfizer Inc, Secretario Asistente con Warner Lambert Company LLC.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA OSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 NOV. 2005
adpa1