

NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento o la profilaxis en un mamífero y, en particular, a inhibidores de monoacilglicerol lipasa (MAGL) para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer, trastornos mentales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca y/o depresión en un mamífero.

Antecedentes de la invención

Los endocannabinoides (EC) son lípidos de señalización que ejercen sus acciones biológicas mediante la interacción con receptores cannabinoides (CBR), CB1 y CB2. Estos modulan los procesos fisiológicos múltiples que incluyen neuroinflamación, neurodegeneración y regeneración de tejido (Iannotti, F.A., *et al.*, *Progress in lipid research* **2016**, 62, 107-28.). En el cerebro, se produce el endocanabinoide principal, 2-araquidonilglicerol (2-AG) mediante diacilglicerol lipasas (DAGL) y se hidroliza mediante la monoacilglicerol lipasa, MAGL. MAGL hidroliza el 85 % de 2-AG; el 15 % restante se hidroliza mediante ABHD6 y ABDH12 (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, 334, 809.). MAGL se expresa en todo el cerebro y en la mayoría de los tipos de células cerebrales, que incluyen neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglíocitos (Chanda, P.K., *et al.*, *Molecular pharmacology* **2010**, 78, 996; Viader, A., *et al.*, *Cell reports* **2015**, 12, 798.). La hidrólisis de 2-AG da como resultado la formación de ácido araquidónico (AA), el precursor de prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT). El metabolismo oxidativo de AA aumenta en los tejidos inflamados. Existen dos vías enzimáticas principales de oxigenación de ácido araquidónico que intervienen en los procesos inflamatorios, la ciclooxigenasa que produce PG y la 5-lipoxigenasa que produce LT. De los diversos productos de ciclooxigenasa formados durante la inflamación, PGE2 es uno de los más importantes. Estos productos se han detectado en sitios de inflamación, por ejemplo, en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes que padecen trastornos neurodegenerativos y se cree que contribuyen a la respuesta inflamatoria y la progresión de la enfermedad. Los ratones que carecen de MAGL (Mgll^{-/-}) exhiben una actividad hidrolasa de 2-AG drásticamente reducida y niveles de 2-AG elevados en el sistema nervioso, mientras que otras especies de lípidos neutros y fosfolípidos que contienen araquidonol, que incluye

anandamida (AEA), al igual que otros ácidos grasos libres, se mantienen sin alteraciones. Por el contrario, los niveles de AA y prostaglandinas y otros eicosanoides derivados de AA, que incluyen prostaglandina E2 (PGE2), D2 (PGD2), F2 (PGF2) y tromboxano B2 (TXB2), disminuyen de manera marcada. Se observó que las enzimas fosfolipasa A₂ (PLA₂) son la fuente principal de AA, pero los ratones sin cPLA₂ presentan niveles de AA sin alteraciones en el cerebro, lo que refuerza la función clave de MAGL en el cerebro para la producción de AA y la regulación del proceso inflamatorio cerebral.

La neuroinflamación es un cambio patológico común característico de enfermedades del cerebro que incluyen, entre otras, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia y trastornos mentales tales como ansiedad y jaqueca). En el cerebro, la producción de eicosanoides y prostaglandinas controla el proceso de neuroinflamación. El agente lipopolisacárido (LPS) proinflamatorio produce un aumento robusto dependiente del tiempo en los eicosanoides del cerebro que se encuentra marcadamente mitigado en ratones Mgl-/- . El tratamiento con LPS también induce un aumento generalizado de las citocinas proinflamatorias, que incluyen interleucina-1-a (IL-1-a), IL-1b, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que se previene en los ratones Mgl-/- .

La neuroinflamación se caracteriza por la activación de las células inmunitarias innatas del sistema nervioso central, la microglía y los astrocitos. Se informó que los fármacos antiinflamatorios pueden suprimir en los modelos preclínicos la activación de las células gliales y la progresión de enfermedades que incluyen enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (Lleo A., *Cell Mol Life Sci.* **2007**, *64*, 1403.). Es importante remarcar que la alteración genética y/o farmacológica de la actividad de MAGL bloquea la activación de células microgliales inducida por LPS en el cerebro (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, *334*, 809.).

Además, se demostró que la alteración genética y/o farmacológica de la actividad de MAGL protege a muchos modelos animales de la neurodegeneración, que incluye, entre otros, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. Por ejemplo, se ha utilizado ampliamente el inhibidor de MAGL irreversible en modelos preclínicos de neuroinflamación y neurodegeneración (Long, J.Z., *et al.*, *Nature chemical biology* **2009**, *5*, 37.). La inyección sistémica de tal inhibidor recapitula el fenotipo de ratón Mgl-/- en el cerebro, que incluye un aumento en los niveles de 2-AG, una reducción en los niveles de AA y producción de eicosanoides relacionada, así como la prevención de producción de citocinas y activación de microglía tras la neuroinflamación inducida por

LPS (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, 334, 809.), lo que en conjunto confirma que MAGL es una diana que puede utilizarse como fármaco.

Después de la alteración genética y/o farmacológica de la actividad de MAGL, aumentan los niveles endógenos del sustrato natural de MAGL en el cerebro, 2-AG. Se informó que 2-AG demuestra efectos beneficiosos contra el dolor, por ejemplo, efectos antinociceptivos en ratones (Ignatowska-Jankowska B. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2015**, 353, 424.) y en trastornos mentales, tales como depresión en modelos de estrés crónico (Zhong P. *et al.*, *Neuropsychopharmacology* **2014**, 39, 1763.).

Además, los oligodendrocitos (OL), las células mielínicas del sistema nervioso central, y sus precursores (OPC) expresan el receptor canabinoide 2 (CB2) en su membrana. 2-AG es el ligando endógeno de los receptores CB1 y CB2. Se informó que la inhibición farmacológica y de cannabinoides de MAGL disminuye la vulnerabilidad de OL y OPC para los insultos excitotóxicos y, por lo tanto, puede ser neuroprotectora (Bernal-Chico, A., *et al.*, *Glia* **2015**, 63, 163.). Además, la inhibición farmacológica de MAGL aumenta la cantidad de OL mielínicos en el cerebro de los ratones, lo que sugiere que la inhibición de MAGL puede promover la diferenciación de OPC en OL mielínicos *in vivo* (Alpar, A., *et al.*, *Nature communications* **2014**, 5, 4421.). La inhibición de MAGL también demuestra promover la remielinización y la recuperación funcional en un modelo de ratón de esclerosis múltiple progresiva (Feliu A. *et al.*, *Journal of Neuroscience* **2017**, 37 (35), 8385.).

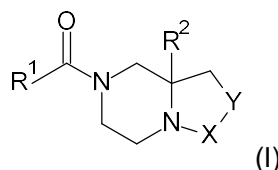
Finalmente, en los últimos años, el metabolismo se considera altamente importante en la investigación del cáncer, en especial el metabolismo lipídico. Los investigadores consideran que la síntesis *de novo* de los ácidos grasos cumple una función importante en el desarrollo del tumor. Muchos estudios ilustraron que los endocannabinoides tienen acción antitumorigénica, que incluye antiproliferación, inducción de apoptosis y efectos antimetastásicos. MAGL como una enzima de descomposición importante del metabolismo lipídico y el sistema endocanabinoide, y adicionalmente como parte de una característica de expresión génica, contribuye a diferentes aspectos de la oncogénesis (Qin, H., *et al.*, *Cell Biochem. Biophys.* **2014**, 70, 33; Nomura DK *et al.*, *Cell* **2009**, 140(1), 49-61; Nomura DK *et al.*, *Chem. Biol.* **2011**, 18(7), 846-856).

En conclusión, suprimir la acción y/o la activación de MAGL es una nueva estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento o la prevención de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y trastornos mentales. Además, suprimir la acción y/o la activación de MAGL es una nueva estrategia terapéutica prometedora para proporcionar neuroprotección y regeneración de mielina. En

consecuencia, existe una gran necesidad médica no satisfecha de nuevos inhibidores de MAGL.

Síntesis de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos,



en donde R¹, R², X e Y son como se definen en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para fabricar los compuestos de fórmula (I) como se describen en cualquiera de los esquemas de síntesis divulgados en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, cuando se fabrica de acuerdo con los procesos descritos en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente y un portador terapéuticamente inerte.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente para su uso en un método para inhibir monoacilglicerol lipasa en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor

crónico y/o espasticidad asociada al dolor en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Se entiende que los elementos, números enteros, características, compuestos, porciones químicas o grupos descritos en conjunto con un aspecto, forma de realización o ejemplo particular de la invención se pueden aplicar a cualquier otro aspecto, forma de realización o ejemplo descrito en la presente, a menos que no sea compatible con estos. Todas las características divulgadas en esta memoria descriptiva (que incluye cualquiera de las reivindicaciones, el resumen y los dibujos adjuntos) y/o todas las etapas de cualquier método o proceso divulgado de esta manera, podrá combinarse en cualquier combinación, excepto las combinaciones donde al menos algunas de tales características y/o etapas sean mutuamente excluyentes. La invención no está restringida a los detalles de cualquiera de las formas de realización anteriores. La invención abarca cualquiera de las características, o cualquier combinación novedosa, divulgadas en esta memoria descriptiva (que incluye cualquiera de las reivindicaciones, el resumen y los dibujos adjuntos), o cualquier etapa novedosa, o cualquier combinación novedosa, de cualquier método o proceso así divulgados.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente o multivalente, por ejemplo, monovalente o bivalente, de 1 a 6 átomos de carbono ("C₁-C₆-alquilo"), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y 2,2-dimetilpropilo. Un ejemplo de particular preferencia, pero no limitativo, de alquilo es metilo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a una porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno. En algunas formas de realización preferidas, el grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono ("C₁-C₆-alcoxi"), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En otras formas de realización, el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono. En aun otras formas de realización, el grupo alcoxi contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi y ter-butoxi. Un ejemplo de particular preferencia, pero

no limitativo, de alcoxi es metoxi.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Preferentemente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl) o bromo (Br). Los ejemplos de particular preferencia, pero no limitativos, de "halógeno" o "halo" son fluoro (F) y cloro (Cl).

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 14 átomos de carbono del anillo ("C₃₋₁₄-cicloalquilo"). En algunas formas de realización preferidas, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono del anillo. "Cicloalquilo bicíclico" se refiere a porciones cicloalquilo que consisten en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es o un enlace único o bien una cadena de uno o dos átomos del anillo, y a porciones espirocíclicas, es decir, los dos anillos están conectados mediante un átomo del anillo común. En una forma de realización, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono del anillo, por ejemplo, de 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y 1-biciclo[1.1.1]pentanilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene un total de 6 a 14 miembros del anillo ("C₆₋₁₄-arilo"), preferentemente, de 6 a 12 miembros del anillo y, con mayor preferencia, de 6 a 10 miembros del anillo, y en donde al menos un anillo en el sistema es aromático. Los ejemplos preferidos, pero no limitativos, de arilo incluyen fenilo y 3-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monovalente o multivalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente, bicíclico, que tiene un total de 5 a 14 miembros del anillo ("C₁₋₁₃-heteroarilo"), preferentemente, de 5 a 12 miembros del anillo y, con mayor preferencia, de 5 a 10 miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos. Preferentemente, "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. Con máxima preferencia, "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O y N. Algunos ejemplos no limitativos de heteroarilo incluyen 1H-pirazol-4-ilo, piridazina, piridilo, pirimidinilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 1H-triazol-5-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo y tiazolilo.

El término "hidroxi" se refiere a un grupo –OH.

El término "ciano" se refiere a un grupo –CN (nitrilo).

El término "oxo" se refiere a un oxígeno de enlace doble (=O).

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de halógeno, preferentemente, fluoro. Preferentemente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazaron por un átomo de halógeno, con máxima preferencia, fluoro. Los ejemplos de haloalquilo de particular preferencia, pero no limitativos, son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 1-fluoro-1-metil-etilo, 2-fluoro-1,1-dimetil-etilo, 2-fluoro-2-metil-propilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplazó por un átomo de halógeno, preferentemente, fluoro. Preferentemente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplazaron por un átomo de halógeno, con máxima preferencia, fluoro. Los ejemplos de particular preferencia, pero no limitativos, de haloalcoxi son trifluorometoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi y 3-fluoro-2-fluoro-propoxi.

El término "alquenilo" indica un grupo hidrocarburo lineal o ramificado monovalente o bivalente de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un enlace doble ("C₂-C₆-alquenilo"), por ejemplo, 1 o 2 enlaces dobles. En formas de realización particulares, alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono con al menos un enlace doble, por ejemplo, 1 o 2 enlaces dobles. Los ejemplos de alquenilo incluyen etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo (por ejemplo, (Z)-but-1-enilo), iso-butenilo, alilo, 2-metilalilo, 2-metilprop-1-enilo y propa-1,2-dienilo.

El término "alquinilo" indica un grupo hidrocarburo lineal o ramificado monovalente o bivalente de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un enlace triple ("C₂-C₆-alquinilo"), por ejemplo, 1 o 2 enlaces triples. En formas de realización particulares, alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono con al menos un enlace triple. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, etindilo, propinilo, n-butinilo o isobutinilo.

La expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo convenientes. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular, ácido clorhídrico, y ácidos

orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar mediante la adición una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico particulares de los compuestos de fórmula (I) son sales de clorhidrato.

La expresión "grupo protector" (PG) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de forma tal que una reacción química se pueda llevar a cabo de manera selectiva en otro sitio reactivo desprotegido con el significado convencionalmente asociado a este en la química sintética. Los grupos protectores se pueden eliminar en el punto apropiado. Los grupos protectores de ejemplo son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxil. Los grupos protectores particulares son ter-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son ter-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Más en particular, un grupo protector es ter-butoxicarbonilo (Boc). Los grupos protectores de ejemplo y su aplicación en síntesis orgánicas se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 5.^a Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y se pueden presentar en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la convención Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

La abreviatura "MAGL" se refiere a la enzima monoacilglicerol lipasa. El término "MAGL" y la expresión "monoacilglicerol lipasa" se usan indistintamente en la presente.

El término "tratamiento", como se usa en la presente, incluye: (1) inhibir el estado, trastorno o afección (por ejemplo, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad, o una recidiva de esta, en el caso del tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de esta); y/o (2) aliviar la afección (es decir, causar una regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio del tratamiento en el paciente es o estadísticamente significativo o bien al menos perceptible para el paciente o para el médico. Sin embargo, se apreciará que cuando un medicamento se administra a un paciente para tratar una enfermedad, el resultado puede no siempre ser un tratamiento eficaz.

El término "profilaxis", como se usa en la presente, incluye: prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un mamífero y, especialmente, en un ser humano, que puede estar afectado con o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que aún no experimenta o demuestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección.

El término "neuroinflamación", como se usa en la presente, se refiere a inflamación crónica y aguda del tejido nervioso, que es el componente de tejido principal de las dos partes del sistema nervioso; el cerebro y la médula espinal del sistema nervioso central (SNC), y los nervios periféricos ramificados del sistema nervioso periférico (SNP). La neuroinflamación crónica está asociada con enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. La neuroinflamación aguda usualmente genera daño en el sistema nervioso central inmediatamente, por ejemplo, como resultado de traumatismo craneoencefálico (TBI).

La expresión "traumatismo craneoencefálico" ("TBI", también conocido como "traumatismo intracraneal"), se refiere al daño en el cerebro generado por una fuerza mecánica externa, tal como aceleración o desaceleración rápida, impacto, ondas expansivas o penetración por un proyectil.

La expresión "enfermedades neurodegenerativas" se refiere a enfermedades que se relacionan con la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, incluso la muerte de las neuronas. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, entre otras, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.

La expresión "trastornos mentales" (también denominados enfermedades mentales o trastornos psiquiátricos) se refiere a patrones mentales o de comportamiento que pueden causar sufrimiento o capacidad deficiente para realizar las actividades de la vida

cotidiana. Tales características pueden ser persistentes, recidivantes y remitentes, u ocurrir en un episodio único. Los ejemplos de trastornos mentales incluyen, entre otros, ansiedad y depresión.

El término "dolor" se refiere a una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño existente o potencial de tejido. Los ejemplos de dolor incluyen, entre otros, dolor nociceptivo, dolor crónico (que incluye dolor idiopático), dolor neuropático que incluye neuropatía inducida por quimioterapia, dolor fantasma y dolor psicógeno. Un ejemplo particular de dolor es dolor neuropático, que es causado por el daño o la enfermedad que afecta cualquier parte del sistema nervioso involucrado en sentimientos corporales (es decir, el sistema somatosensorial). En una forma de realización, "dolor" es dolor neuropático generado por la amputación o toracotomía. En una forma de realización, "dolor" es neuropatía inducida por quimioterapia.

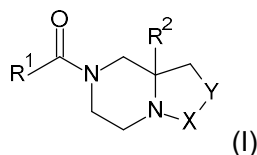
El término "neurotoxicidad" se refiere a la toxicidad en el sistema nervioso. Ocurre cuando la exposición a sustancias tóxicas naturales o artificiales (neurotoxinas) altera la actividad normal del sistema nervioso de forma tal que causa daño al tejido nervioso. Los ejemplos de neurotoxicidad incluyen, entre otros, neurotoxicidad generada por la exposición a sustancias utilizadas en la quimioterapia, el tratamiento de radiación, los tratamientos con fármacos, la toxicomanía y los trasplantes de órganos, al igual que la exposición a metales pesados, determinados alimentos y aditivos alimentarios, plaguicidas, solventes industriales y/o de limpieza, cosméticos y algunas sustancias naturales.

El término "cáncer" se refiere a una enfermedad caracterizada por la presencia de una neoplasia o tumor resultante del crecimiento no controlado anormal de células (en donde tales células son "células cancerosas"). Como se usa en la presente, el término cáncer incluye de manera explícita, entre otros, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon y cáncer de ovario.

El término "mamífero", como se usa en la presente, incluye tanto seres humanos como no humanos e incluye, entre otros, seres humanos, primates no humanos, caninos, felinos, murinos, bovinos, equinos y porcinos. En una forma de realización de particular preferencia, el término "mamífero" se refiere a seres humanos.

Compuestos de la invención

En un primer aspecto (A1), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)

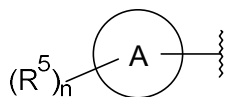


o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde:

X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ o $-\text{CH}=\text{CR}^3-$;

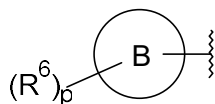
Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$;

R¹ es C₆-C₁₄-arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde dicho C₆-C₁₄-arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros están sustituidos opcionalmente con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alquilo,



halo-C₁-C₆-alcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo y un grupo

R² es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo;



R³ es un grupo

R⁴ es hidrógeno, halógeno o hidroxilo;

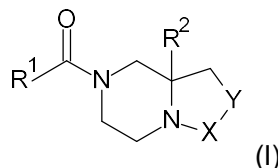
R⁵ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi, ciano u oxo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, halo-C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alquilo, oxo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₁₄-cicloalquilo o ciano; en donde dicho heteroarilo de 5 a 14 miembros o C₆-C₁₄-arilo está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo y C₁-C₆-alcoxi;

cada uno de A y B son independientemente heteroarilo de 5 a 14 miembros, C₆-C₁₄-arilo, heterociclo de 3 a 14 miembros o C₃-C₁₄-cicloalquilo; y

cada uno de n y p son independientemente 1, 2, 3, 4 o 5.

En un segundo aspecto (A2), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)

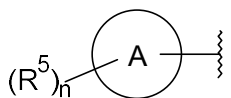


o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde:

X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ o $-\text{CH}=\text{CR}^3-$;

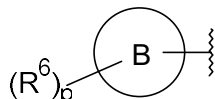
Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$;

R^1 es C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde dicho C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros están sustituidos opcionalmente con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halógeno, ciano,



hidroxi y un grupo ;

R^2 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo;



R^3 es un grupo ;

R^4 es hidrógeno, halógeno o hidroxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, ciano u oxo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, C_6 - C_{14} -arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, oxo, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alqueno, C_2 - C_6 -alquino, C_3 - C_{14} -cicloalquilo o ciano;

cada uno de A y B son independientemente heteroarilo de 5 a 14 miembros, C_6 - C_{14} -arilo, heterociclilo de 3 a 14 miembros o C_3 - C_{14} -cicloalquilo; y

cada uno de n y p son independientemente 1, 2, 3, 4 o 5.

La invención proporciona además las siguientes formas de realización enumeradas (E) del primer y el segundo aspecto A1 y A2:

E1 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$.

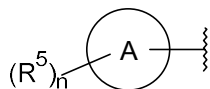
E2 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde Y es $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$.

E3 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde Y es $-\text{O}-$.

E4 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E3, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^1 es $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde dicho $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi, halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi, halógeno, ciano y un grupo



E5 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E3, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^1 es $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi,



halógeno y un grupo

E6 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E3, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^1 es $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -arilo sustituido con 2-3 sustituyentes seleccionados independientemente de $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi,



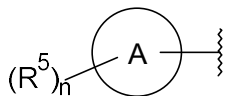
halógeno y un grupo

E7 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E3, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^1 es fenilo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, metoxi y un



grupo

E8 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E3, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^1 es fenilo sustituido con 2-3 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro,



metoxi y un grupo

E9 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E8, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^2 es hidrógeno.

E10 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E9, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^4 es hidrógeno o hidroxilo.

E11 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E10, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquilo, ciano u oxo.

E12 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E10, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo u oxo.

E13 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E10, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo u oxo.

E14 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E10, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^5 es hidrógeno, fluoro, hidroxilo u oxo.

E15 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E10, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^5 es hidrógeno, fluoro, ciano, hidroxilo u oxo.

E16 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E15, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, C_6 - C_{14} -arilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, oxo, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_{14} -cicloalquilo o ciano.

E17 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E15, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, C_6 - C_{14} -arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, oxo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_{14} -cicloalquilo o ciano, en donde dicho heteroarilo de 5 a 14 miembros o C_6 - C_{14} -arilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionados de halógeno, C_1 - C_6 -alquilo y C_1 - C_6 -alcoxi.

E18 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E15, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^6 es halógeno, halo- C_1 - C_6 -alquilo o halo- C_1 - C_6 -alcoxi.

E19 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E15, o una

sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^6 es halógeno, oxo, halo- C_1 - C_6 -alquilo o halo- C_1 - C_6 -alcoxi.

E20 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E15, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^6 es cloro, fluoro, trifluorometilo o difluorometoxi.

E21 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E15, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^6 es cloro, fluoro, oxo, trifluorometilo o difluorometoxi.

E22 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E21, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde n es 1 o 2.

E23 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E21, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde n es 2.

E24 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E23, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde p es 1 o 2.

E25 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E23, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde p es 1, 2 o 3.

E26 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E25, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, C_6 - C_{14} -arilo o heterociclilo de 3 a 14 miembros.

E27 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E25, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A es heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 14 miembros.

E28 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E25, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A es imidazolilo, pirazolilo, oxo-piridinilo o 1,2-dihidropiridinilo.

E29 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E25, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A es imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo o 1,2-dihidropiridinilo.

E30 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E29, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es C_6 - C_{14} -arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 14 miembros.

E31 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E29, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros.

E32 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E29, o una

sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es fenilo o piridinilo.

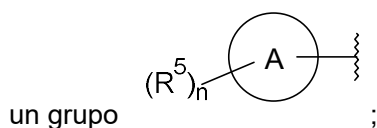
E33 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1, A2 y E1 a E29, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es fenilo, 1,2-dihidropiridinilo o piridilo.

E34 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

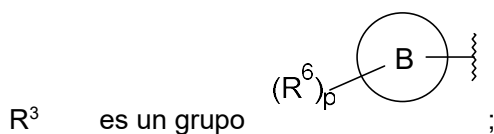
X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ o $-\text{CH}=\text{CR}^3-$;

Y es $-\text{O}-$;

R^1 es C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde dicho C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halógeno, ciano y



R^2 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo;



R^4 es hidrógeno, halógeno o hidroxilo;

R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquilo, ciano u oxo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, C_6 - C_{14} -arilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, oxo, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alqueno, C_2 - C_6 -alquino, C_3 - C_{14} -cicloalquilo o ciano;

cada uno de A y B son independientemente heteroarilo de 5 a 14 miembros, C_6 - C_{14} -arilo o heterociclilo de 3 a 14 miembros; y

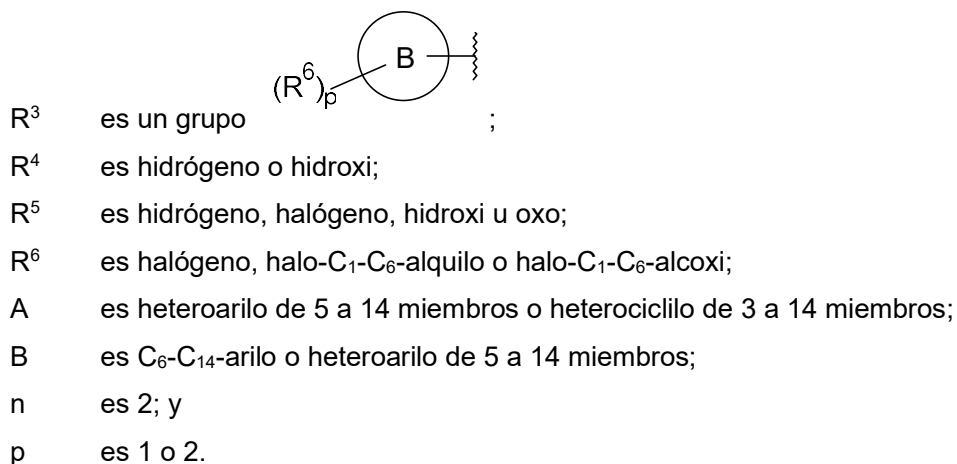
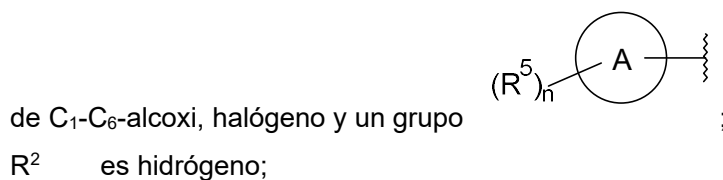
cada uno de n y p son independientemente 1 o 2.

E35 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$;

Y es $-\text{O}-$;

R^1 es C_6 - C_{14} -arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente

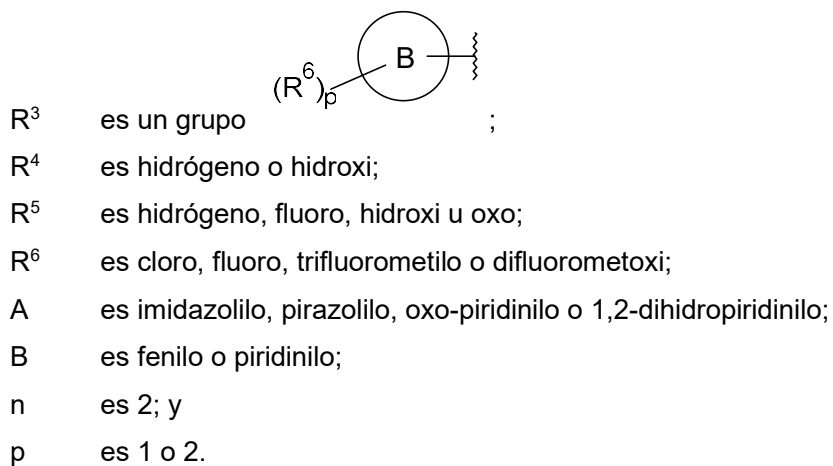
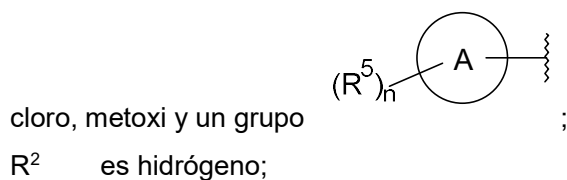


E36 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

X es -CH₂CR³R⁴-;

Y es -O-;

R¹ es fenilo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente de



E37 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el

punto de vista farmacéutico de este, en donde:

X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ o $-\text{CH}=\text{CR}^3-$;

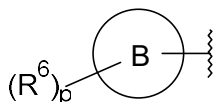
Y es $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

R^1 es C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde dicho C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halógeno, ciano y



un grupo ;

R^2 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo;



R^3 es un grupo ;

R^4 es hidrógeno, halógeno o hidroxilo;

R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquilo, ciano u oxo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, C_6 - C_{14} -arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, oxo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alqueno, C_2 - C_6 -alquino, C_3 - C_{14} -cicloalquilo o ciano; en donde dicho heteroarilo de 5 a 14 miembros o C_6 - C_{14} -arilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de halógeno, C_1 - C_6 -alquilo y C_1 - C_6 -alcoxi;

cada uno de A y B son independientemente heteroarilo de 5 a 14 miembros, C_6 - C_{14} -arilo o heterociclilo de 3 a 14 miembros;

n es 1 o 2; y

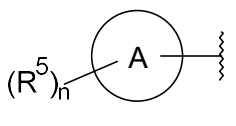
p es 1, 2 o 3.

E38 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$;

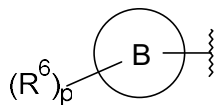
Y es $-\text{O}-$;

R^1 es C_6 - C_{14} -arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente



de C_1 - C_6 -alcoxi, halógeno y un grupo ;

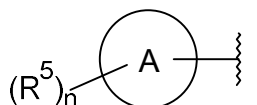
R^2 es hidrógeno;



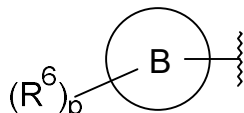
- R^3 es un grupo ;
 R^4 es hidrógeno o hidroxí;
 R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí u oxo;
 R^6 es halógeno, oxo, halo- C_1 - C_6 -alquilo o halo- C_1 - C_6 -alcoxi;
 A es heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 14 miembros;
 B es C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros; y
 cada uno de n y p son independientemente 1 o 2.

E39 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

- X es $-CH_2CR^3R^4-$;
 Y es $-O-$;
 R^1 es fenilo sustituido con 2-3 sustituyentes seleccionados independientemente de



- cloro, fluoro, metoxi y un grupo ;
 R^2 es hidrógeno;



- R^3 es un grupo ;
 R^4 es hidrógeno o hidroxí;
 R^5 es hidrógeno, fluoro, ciano, hidroxí u oxo;
 R^6 es cloro, fluoro, oxo, trifluorometilo o difluorometoxi;
 A es imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo o 1,2-dihidropiridinilo;
 B es fenilo, 1,2-dihidropiridinilo o piridilo; y
 cada uno de n y p son independientemente 1 o 2.

E40 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3S,9aR)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-

c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-(5-cloro-4-metil-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3S,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aR)-3-(4,5-dicloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(9aS)-3-(4-fluoro-3-fenil-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3S,9aS)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-idroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3S,9aR)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 [(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3S,9aR)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-9a-metil-1,3,4,6,7,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3S,9aS)-3-(5-cloro-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(4-cloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3S,9aR)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[rac-(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3S,9aS)-3-(4,5-dicloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;

4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 [(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidina-1-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[rac-(9aS)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[rac-(9aS)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3S,9aS)-3-fluoro-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(9aS)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3S,9aS)-3-(4-bromo-5-cloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 [(9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-bromo-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-oxazol-5-il-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-fenil-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-

il]-[2-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil]metanona;
 4-[3-[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(2-metoxifenil)fenil]metanona;
 [(9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-il]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil]metanona;
 [(3S,9aS)-3-[5-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-metil-4-piridil)fenil]metanona;
 [(3S,9aS)-3-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[rac-(9aS)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 3-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(2-piridil)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1,5-dimetilpirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-triazol-5-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 3-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil]-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-piridin-2-ona;
 5-[(9aS)-8-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo;

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(4-cloro-3-metil-1H-indazol-5-il)metanona;
 (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3R,9aR)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 [(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3S,9aS)-3-[5-cloro-4-(difluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3S,9aS)-3-(5-cloro-4-metil-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(9aS)-3-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-morfolino-fenil)metanona;
 2-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-6-metil-benzonitrilo;
 [(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]metanona;
 [(9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(4-cloro-3-quinolil)metanona;
 [(3S,9aS)-3-[5-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [3-(3-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[3-[4-(difluorometil)fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3S,9aS)-3-(4-cloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 5-[(9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-

il]-[2-cloro-3-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-piridazin-3-il-fenil]metanona;
 (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(9aS)-3-[4-fluoro-3-[rac-(E)-prop-1-enil]fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-piridazin-4-il-fenil]metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(4-metil-3-piridil)fenil]metanona;
 [(9aS)-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7,9,9a-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;
 [(3S,9aS)-3-(4-cloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3S,9aS)-3-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-oxazol-5-il-fenil)metanona;
 [(9aS)-3-(4-fluoro-3-prop-1-inil-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(9aS)-3-(4-fluoro-3-fenil-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-metil-2-piridil)fenil]metanona;
 [(3S,9aS)-3-[4-(trifluorometoxi)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aR)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;
 [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3,4-dimetoxi-fenil)metanona;
 4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2,4,5-trifluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 (2-cloro-3-(isotiazol-4-il)fenil)((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

5-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)oxazol-2(3H)-ona;

5-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)oxazol-2(3H)-ona;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)-5-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona;

(2-cloro-3-metoxifenil)((9aS)-3-(4-fluoro-3-(oxazol-5-il)fenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona;

5-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)oxazol-2(3H)-ona;

(2-cloro-3-metoxifenil)((9aS)-3-(4-fluoro-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona;

((3R,9aS)-3-(4-bromo-3-clorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

5-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxi)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona;

(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona;

(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona;

(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2,3,4-trifluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona;

(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)piperazin-2-ona;

5-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-

carbonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 ((3R,9aS)-3-(3-bromo-5-clorofenil)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(3-(trifluorometil)fenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(3-cloro-5-(oxazol-5-il)fenil)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 ((3R,9aS)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(2,3-difluorofenil)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(2,3-difluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 3-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo;
 ((3S,9aS)-3-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3S,9aS)-3-hidroxi-3-(3-fenilisoxazol-5-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3S,9aS)-3-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3S,9aS)-3-hidroxi-3-(2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-4-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 (2-cloro-3-metoxifenil)((3S,9aS)-3-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;
 ((3S,9aS)-3-(4-bromo-5-metoxitiofen-2-il)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 ((3S,9aS)-3-(3-bromoisoxazol-5-il)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona;
 3-((3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-3-hidroxi octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
 5-[(3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-3-cloro-2-fluorobenzonitrilo;
 5-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-imidazol-2-carbonitrilo;

(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona;

5-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)piridazin-4(1H)-ona;

5-cloro-3-((3R,9aS)-8-(2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2(1H)-ona;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)-5-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

5-cloro-3-((3R,9aS)-8-(2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)benzoil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2(1H)-ona;

4-(2-cloro-5-fluoro-3-((3R,9aS)-3-(4-oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

4-(2-cloro-5-fluoro-3-((3R,9aS)-3-(2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

4-(2-cloro-5-fluoro-3-((3S,9aS)-3-(4-oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

3-((3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxibenzoil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;

((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)metanona;

((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)metanona;

((3S,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)metanona;

5-cloro-3-((3R,9aS)-8-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxibenzoil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2(1H)-ona; y

[(9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]tiazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona.

E41 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o A2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)-5-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona;

4-(2-cloro-3-((3R,9aS)-3-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)-5-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

4-(2-cloro-5-fluoro-3-((3R,9aS)-3-(2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)fenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;

((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)metanona;

[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[rac-(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)fenil]metanona;

[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;

[(3S,9aS)-3-(4,5-dicloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;

4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-piridin-2-ona;

[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]metanona;

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona;

[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[rac-(9aS)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona;

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona;

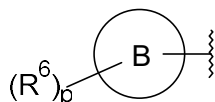
[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona; y

[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[rac-(9aS)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula

(I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ o $-\text{CH}=\text{CR}^3-$;



R^3 es un grupo ;

R^4 es hidrógeno, halógeno o hidroxí;

R^6 es hidrógeno, halógeno, C_6 - C_{14} -arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, oxo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_{14} -cicloalquilo o ciano; en donde dicho heteroarilo de 5 a 14 miembros o C_6 - C_{14} -arilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de halógeno, C_1 - C_6 -alquilo y C_1 - C_6 -alcoxi;

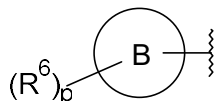
B es heteroarilo de 5 a 14 miembros, C_6 - C_{14} -arilo o heterociclilo de 3 a 14

miembros; y

p es 1, 2 o 3.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$;



R^3 es un grupo ;

R^4 es hidrógeno o hidroxí;

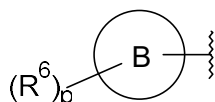
R^6 es halógeno, oxo, halo- C_1 - C_6 -alquilo o halo- C_1 - C_6 -alcoxi;

B es C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros; y

p es 1 o 2.

En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

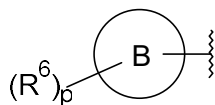
X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$;



R^3 es un grupo ;

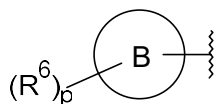
- R^4 es hidrógeno o hidroxilo;
 R^6 es cloro, fluoro, oxo, trifluorometilo o difluorometoxi;
 B es fenilo, 1,2-dihidropiridinilo o piridilo; y
 p es 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde



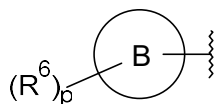
- R^3 es un grupo ; en donde
 R^6 es hidrógeno, halógeno, C_6 - C_{14} -arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, oxo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alqueno, C_2 - C_6 -alquino, C_3 - C_{14} -cicloalquilo o ciano; en donde dicho heteroarilo de 5 a 14 miembros o C_6 - C_{14} -arilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de halógeno, C_1 - C_6 -alquilo y C_1 - C_6 -alcoxi;
 B es heteroarilo de 5 a 14 miembros, C_6 - C_{14} -arilo o heterociclilo de 3 a 14 miembros;
y
 p es 1, 2 o 3.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde



- R^3 es un grupo ; en donde
 R^6 es halógeno, oxo, halo- C_1 - C_6 -alquilo o halo- C_1 - C_6 -alcoxi;
 B es C_6 - C_{14} -arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros; y
 p es 1 o 2.

En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde



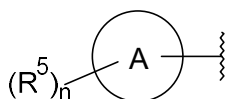
- R^3 es un grupo ; en donde
 R^6 es cloro, fluoro, oxo, trifluorometilo o difluorometoxi;

B es fenilo, 1,2-dihidropiridinilo o piridilo; y

p es 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

R¹ es C₆-C₁₄-arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde dicho C₆-C₁₄-arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alcoxi, halógeno, ciano y



un grupo

;

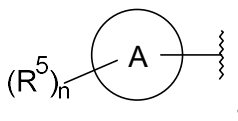
R⁵ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilo, ciano u oxo;

A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, C₆-C₁₄-arilo o heterociclilo de 3 a 14 miembros; y

n es 1 o 2.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente



de C₁-C₆-alcoxi, halógeno y un grupo

;

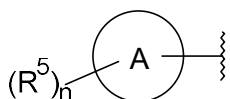
R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo u oxo;

A es heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 14 miembros; y

n es 1 o 2.

En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

R¹ es fenilo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente de



cloro, metoxi y un grupo

;

R⁵ es hidrógeno, fluoro, ciano, hidroxilo u oxo;

A es imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo o 1,2-dihidropiridinilo; y
n es 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

R⁵ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, halo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilo, ciano u oxo;

A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, C₆-C₁₄-arilo o heterociclilo de 3 a 14 miembros;
y
n es 1 o 2.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde

el punto de vista farmacéutico de este, en donde

R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo u oxo;

A es heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 14 miembros; y
n es 1 o 2.

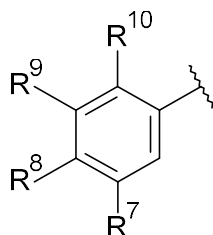
En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

R⁵ es hidrógeno, fluoro, ciano, hidroxilo u oxo;

A es imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo o 1,2-dihidropiridinilo; y
n es 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R¹ es

(a) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halógeno; o

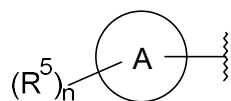


(b) un grupo ; en donde

R^7 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alcoxi;

R^8 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alcoxi;

R^9 es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi o un grupo



; en donde

R^5 , A y n son como se definen en la presente; y

R^{10} es hidrógeno, halógeno o ciano.

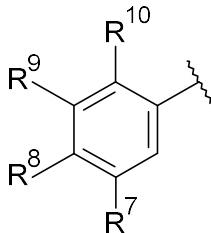
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ o $-\text{CH}=\text{CR}^3-$;

Y es $-\text{O}-$;

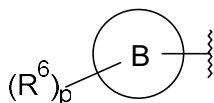
R^1 es

(a) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halógeno; o



(b) un grupo ;

R^2 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo;



R^3 es un grupo

R^4 es hidrógeno, halógeno o hidroxil;

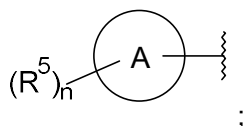
R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquilo, ciano u oxo;

R^6 es hidrógeno, halógeno, C_6 - C_{14} -arilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, oxo, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alqueno, C_2 - C_6 -alquino, cicloalquilo o ciano;

R^7 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alcoxi;

R^8 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alcoxi;

R^9 es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi o un grupo

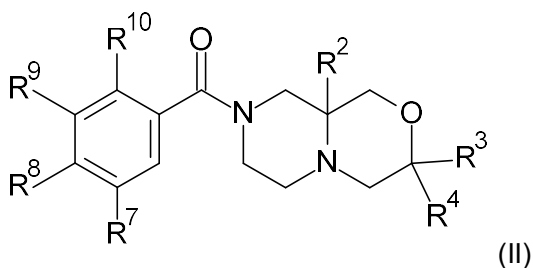


R^{10} es hidrógeno, halógeno o ciano;

cada uno de A y B son independientemente heteroarilo de 5 a 14 miembros, C_6 - C_{14} -arilo o heterociclilo de 3 a 14 miembros; y

cada uno de n y p son independientemente 1 o 2.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II)

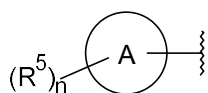


en donde R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la presente y en donde:

R^7 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alcoxi;

R^8 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alcoxi;

R^9 es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alcoxi o un grupo



; en donde R^5 , A y n son como se definen en la presente; y

R^{10} es hidrógeno, halógeno o ciano.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A es

(i) heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en 1H-pirazol-4-ilo, piridazina, piridilo, pirimidinilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 1H-triazol-5-ilo y 1H-imidazol-5-ilo; o

(ii) fenilo; o

(iii) heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 1,2-dihidropiridina, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo, morfolinilo y azetidínilo.

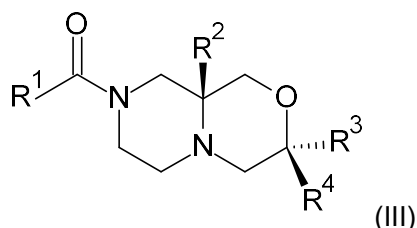
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico de este, en donde B es

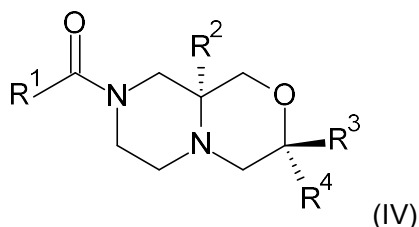
- (i) heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, piridazina y tiazolilo; o
- (ii) arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y 3-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo; o
- (iii) 1,2-dihidropiridina.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de

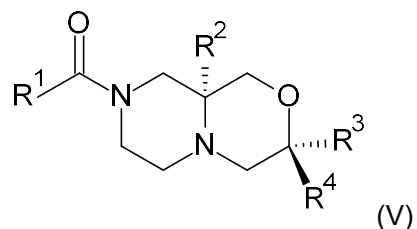
fórmula (III)



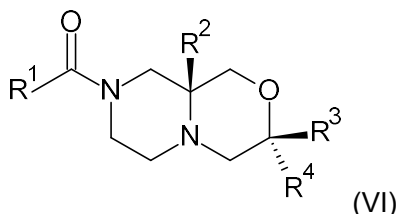
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IV)



En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V)



En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VI)



En una forma de realización particular, la presente invención proporciona sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente, en especial, sales de clorhidrato. En una forma de realización particular adicional, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula (I) están etiquetados de manera isotópica al reemplazar uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Se considera que tales compuestos de fórmula (I) etiquetados de manera isotópica (es decir, radioetiquetados) se encuentran dentro del alcance de esta divulgación. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como, entre otros, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Ciertos compuestos de fórmula (I) etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y sus fáciles medios de detección. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se puede enriquecer con 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 o 99 por ciento de un isótopo determinado.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato. En general, los compuestos de fórmula (I) etiquetados de manera isotópica pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por

las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos como se describe más adelante mediante el uso de un reactivo etiquetado de manera isotópica adecuado en lugar del reactivo no etiquetado empleado anteriormente.

Procesos de fabricación

La preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado otorgado en la presente, a menos que se indique lo contrario.

Si uno de los materiales de inicio, intermediarios o compuestos de fórmula (I) contienen uno o más grupos funcionales que no son estables o que reaccionan en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, los grupos protectores adecuados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5.^a Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) se pueden introducir antes de la etapa crítica de aplicar los métodos conocidos en la técnica. Tales grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis mediante métodos estándar descritos en la literatura.

Si los materiales de inicio o intermediarios contienen centros estereogénicos, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC quiral, SFC quiral o cristalización quiral. Los compuestos racémicos se pueden separar, por ejemplo, en sus antípodas mediante sales diastereoméricas mediante cristalización con ácidos ópticamente puros o mediante separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos al usar o un absorbente quiral o bien un eluyente quiral. Es igualmente posible separar los materiales de inicio e intermediarios que contienen centros estereogénicos para obtener materiales de inicio e intermediarios enriquecidos de manera diastereomérica/enantiomérica. El uso de tales materiales de inicio e intermediarios enriquecidos de manera diastereomérica/enantiomérica en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) por lo general produce los respectivos compuestos de fórmula (I) enriquecidos de manera diastereomérica/enantiomérica.

Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que en la síntesis de compuestos de fórmula (I), siempre que no se desee lo contrario, se aplicará una "estrategia de grupo de protección ortogonal", lo que permitirá la escisión de varios grupos protectores, uno a uno, cada uno sin afectar otros grupos protectores en la molécula. El principio de protección ortogonal es conocido en la técnica y también se ha descrito en la literatura (por ejemplo, Barany y R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7363; H. Waldmann *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2056).

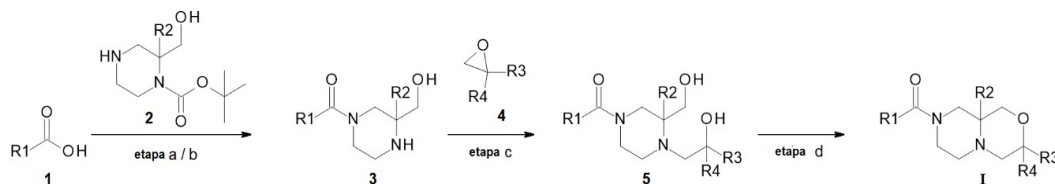
Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que la secuencia de reacciones puede variar según la reactividad y naturaleza de los intermediarios.

En mayor detalle, los compuestos de fórmula (I) se pueden fabricar mediante los métodos proporcionados a continuación, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por una persona del oficio de nivel medio. Además, para analizar las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan las reacciones descritas, ver, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2.^a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999). Se consideró conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un solvente. No existe una restricción particular en cuanto a la naturaleza del solvente a usar, siempre que no tenga un efecto adverso en la reacción o los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Las reacciones descritas pueden llevarse a cabo en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crucial para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un rango de temperatura de -78 °C a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, según varios factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 horas a varios días por lo general será suficiente para obtener los intermediarios y compuestos descritos. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas; sin embargo, según los materiales de inicio y su reactividad respectiva, la secuencia de las etapas de reacción se puede alterar libremente.

Si los intermediarios o materiales de inicio no se encuentran disponibles en el comercio o no se describen sus síntesis en la literatura, se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos existentes para los análogos parecidos o como se detalla en la sección de experimentos.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R¹ y R³ son como se definen en la presente y R²

y R^4 son hidrógeno se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el *esquema 1*.



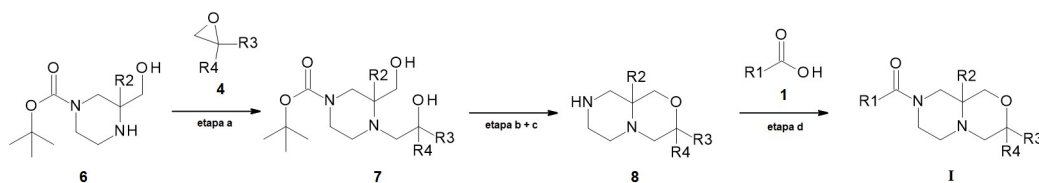
Esquema 1

En consecuencia, la amina secundaria **2** se puede acilar con un ácido

carboxílico **1**, que o están disponibles en el comercio o bien se pueden preparar mediante métodos conocidos por la persona del oficio de nivel medio, mediante el uso de condiciones adecuadas, por ejemplo, reactivos de acoplamiento tales como HATU, T3P, EDC, en combinación con una base tal como TEA o DIPEA. La desprotección del grupo Boc mediante el uso de un ácido tal como TFA o HCl produce el intermediario **3** correspondiente (esquema 1, etapa a y b). El tratamiento de piperazina **3** con un epóxido **4**, que o está disponible en el comercio o bien se puede preparar mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio, en un solvente como metanol o etanol, y en un rango de temperatura de entre 100 °C y 140 °C produce el diol **5** correspondiente (esquema 1, etapa c). Los dos grupos hidroxilo de **5** se ciclizan mediante un reactivo de eterificación tal como (cianometil)tributilfosforano (CMBP, reactivo de Tsunoda) para obtener el compuesto de fórmula (**I**) (esquema 1, etapa d).

Si R^3 porta un grupo protector, por ejemplo, un grupo bencilo como un grupo protector para una piridona, se requiere una etapa de desprotección final, mediante el uso de condiciones adecuadas tales como TFA en DCM para obtener finalmente un compuesto de fórmula (**I**).

Los compuestos de fórmula (**I**) en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la presente y R^4 es hidrógeno también se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el *esquema 2*.

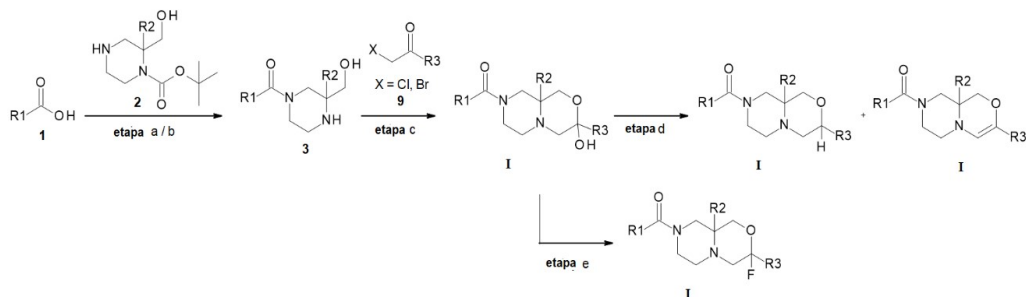


Esquema 2

El tratamiento de amina secundaria **6** con un epóxido **4** en un solvente como metanol o etanol, y en un rango de temperatura de entre 100 °C y 140 °C produce el intermediario **7** correspondiente (esquema 2, etapa a). Los dos grupos hidroxilo de **7** se ciclizan mediante un reactivo de eterificación tal como (cianometil)tributilfosforano (CMBP, reactivo de Tsunoda, esquema 2, etapa b). La desprotección posterior del grupo Boc mediante el uso de un ácido tal como TFA o HCl produce el análogo de morfolina **8** correspondiente (esquema 2, etapa c). Si R³ porta un grupo protector, por ejemplo, un grupo bencilo como un grupo protector para una piridona, este está desprotegido también durante el tratamiento con ácido (esquema 2, etapa c). Luego, la amina secundaria **8** se puede acilar con un ácido carboxílico **1** adecuado, mediante el

uso de condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, reactivos de acoplamiento tales como HATU, T3P o EDC, en combinación con una base tal como TEA o DIPEA (esquema 2, etapa d), para obtener un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la presente, también se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el *esquema 3a*.



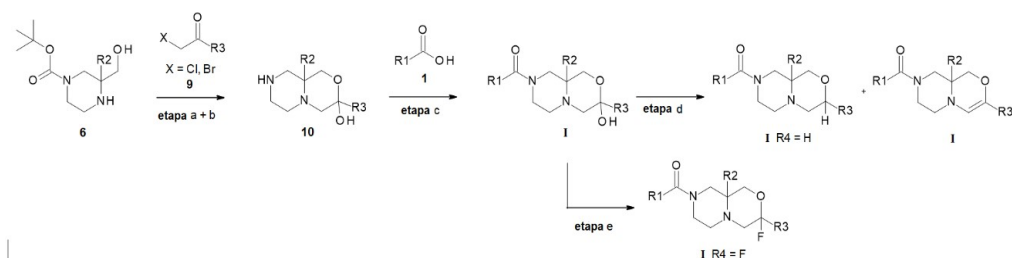
Esquema 3a

Luego, la amina secundaria **2** se puede acilar con un ácido carboxílico **1** adecuado, mediante el uso de condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, reactivos de acoplamiento tales como HATU, T3P, EDC, en combinación con una base tal como TEA o DIPEA. La desprotección del grupo Boc mediante el uso de un ácido tal como TFA o HCl produce el intermediario **3** correspondiente (esquema 3a, etapa a y b). El tratamiento de piperazina **3** con una halocetona **9** (que se puede obtener, por ejemplo, mediante el procedimiento general descrito en el *esquema 4*) en un solvente como THF y una base tal como DIPEA, y en un rango de temperatura de entre 0 °C y 25 °C produce el acetal **I**

correspondiente, que corresponde a compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es hidroxilo (esquema 3a, etapa c). La reacción adicional de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es hidroxilo en condiciones de deshidratación, por ejemplo, mediante el uso de TES y TFA en DCM a temperaturas elevadas de entre 50 °C y 80 °C produce compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es hidrógeno (esquema 3a, etapa d). En algunos casos, se puede aislar el alqueno ($X = -CH=CR^3-$), si la eliminación es una vía de reacción adicional, en función de las condiciones elegidas.

El tratamiento de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es hidroxilo con un agente de fluorinación nucleófilo tal como DAST, mediante el uso de un solvente tal como un DCM, a temperaturas de entre -78 °C y 25 °C, produce compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es fluoruro (esquema 3a, etapa e).

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la presente, también se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el *esquema 3b*.



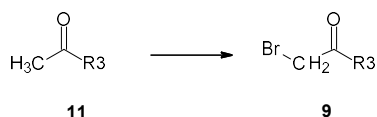
Esquema 3b

El tratamiento de la amina secundaria **6** con una halocetona **9** en un solvente como THF y una base tal como DIPEA, y en un rango de temperatura de entre 0 °C y 25 °C produce el acetal correspondiente. La desprotección del grupo Boc mediante el uso de un ácido tal como TFA o HCl produce compuestos de fórmula **10** en donde R^4 es hidroxilo (esquema 3b, etapa a y b). Luego, la amina secundaria **10** se puede acilar con un ácido carboxílico **1** adecuado, mediante el uso de condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, reactivos de acoplamiento tales como HATU, T3P, EDC, en combinación con una base tal como TEA o DIPEA, lo que produce compuestos de fórmula I con $R^4 = OH$ (esquema 3b, etapa c). La reacción adicional de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es hidroxilo en condiciones de deshidratación, por ejemplo, mediante el uso de TES y TFA en DCM a temperaturas elevadas de entre 50 °C y 80 °C produce compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es hidrógeno (esquema 3, etapa d). En algunos casos, se puede aislar el alqueno ($X = -CH=CR^3-$), si la eliminación es una vía de reacción adicional, en función

de las condiciones elegidas.

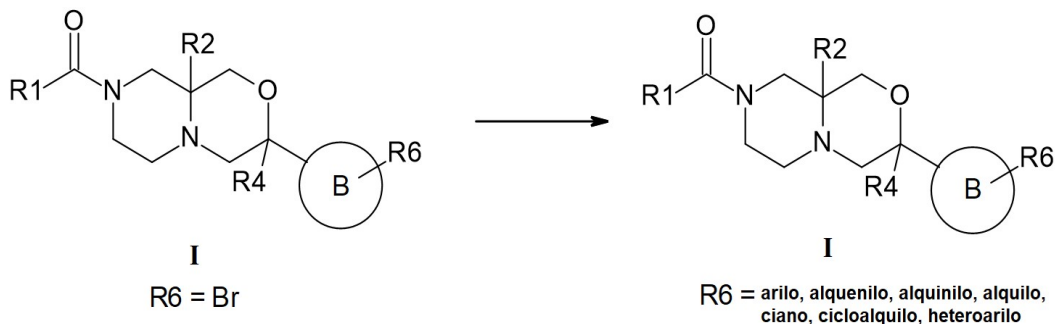
El tratamiento de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es hidroxilo con un agente de fluorinación nucleófilo tal como DAST, mediante el uso de un solvente tal como un DCM, a temperaturas de entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, produce compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es fluoruro (esquema 3b, etapa e).

Los intermediarios de bromocetona **9** se pueden obtener mediante la reacción de una cetona **11**, que o está disponible en el comercio o bien se puede preparar mediante métodos conocidos por la persona del oficio de nivel medio, con bromo en ácido acético, a temperaturas elevadas de entre 60 y $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (esquema 4).



Esquema 4

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 , R^2 y R^4 son como se definen en la presente y R^3 es B sustituido con bromo, se pueden modificar adicionalmente de acuerdo con el procedimiento general descrito en el esquema 5.

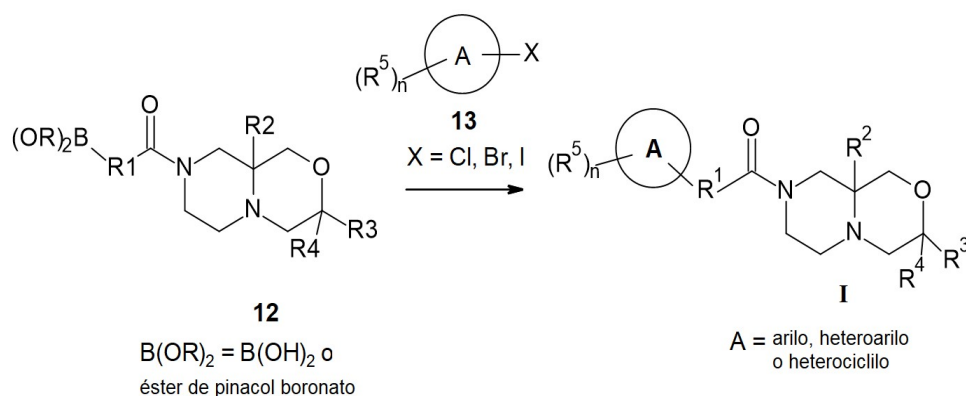


Esquema 5

El tratamiento de compuestos de fórmula I, que contienen un bromoarilo como R^3 en condiciones típicas de una reacción de Suzuki-Miyaura, una reacción de Sonogashira u otros acoplamientos cruzados organometálicos conocidos en la técnica para compuestos de fórmula I sustituidos donde el bromo se ha reemplazado con una porción arilo, alquenilo, alquinilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o ciano. Esto por lo general requiere un componente de reacción adecuado tal como un ácido borónico, un trifluoroborato de potasio, un boronato de pinacol, un alquino terminal o un compuesto de organozinc, un catalizador adecuado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 + \text{Xantphos}$, cataCXium A Pd G2, una base orgánica o inorgánica tal como

carbonato de sodio, TEA, TMEDA o carbonato de cesio en un sistema de solvente tal como dioxano/agua, DMF o tolueno/agua. Las reacciones suelen llevarse a cabo a temperaturas elevadas de entre 100 y 120 °C en una atmósfera inerte (argón). En el caso del acoplamiento de Sonogashira, se requiere la adición de yoduro de cobre(I) para obtener **I** donde R^6 = alquínilo.

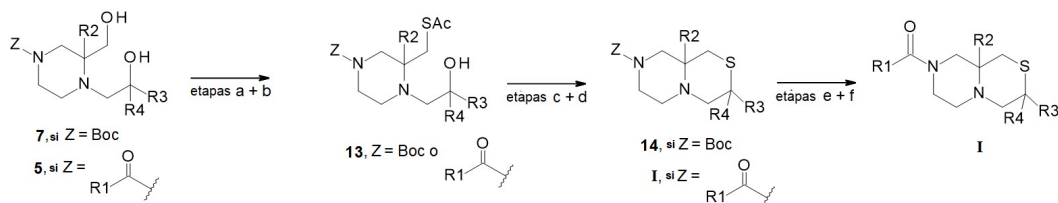
Los compuestos de fórmula (**I**) en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son como se definen en la presente y en donde R^1 es arilo o heteroarilo sustituido con arilo, heteroarilo o heterociclilo, se pueden obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 6.



Esquema 6

El tratamiento de compuestos de fórmula **12**, que contienen un ácido borónico o éster boronato en condiciones típicas de una reacción de Suzuki–Miyaura produce compuestos de fórmula **I** sustituidos donde el boronato se ha reemplazado con una porción arilo, heteroarilo o heterociclilo. Esto por lo general requiere un componente de reacción adecuado **13** que puede ser, por ejemplo, un haloarilo, haloheteroarilo o haloheterociclilo, y un catalizador adecuado, por ejemplo, $dCl_2(DPPF)-CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3 + Xantphos$, $(A^{ta}Phos)_2PdCl_2$, $cataCXium A Pd G2$, una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de sodio, TEA, TMEDA o carbonato de cesio en un sistema de solvente tal como dioxano/agua, DMF, tolueno/agua. Las reacciones suelen llevarse a cabo a temperaturas elevadas de entre 100 y 120 °C en una atmósfera inerte (argón).

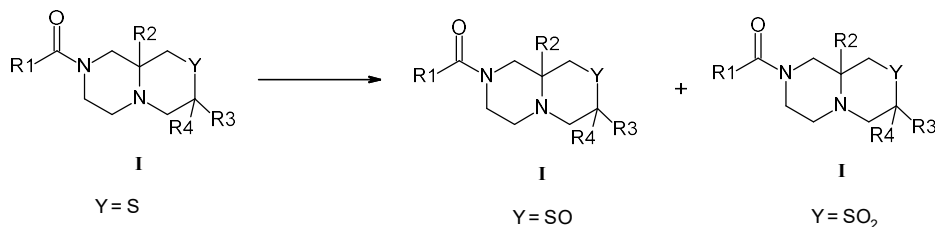
Los compuestos de fórmula (**I**) en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la presente, R^4 es hidrógeno y en donde Y es $-S-$ también se pueden obtener de acuerdo con el procedimiento general descrito en el *esquema 7*.



Esquema 7

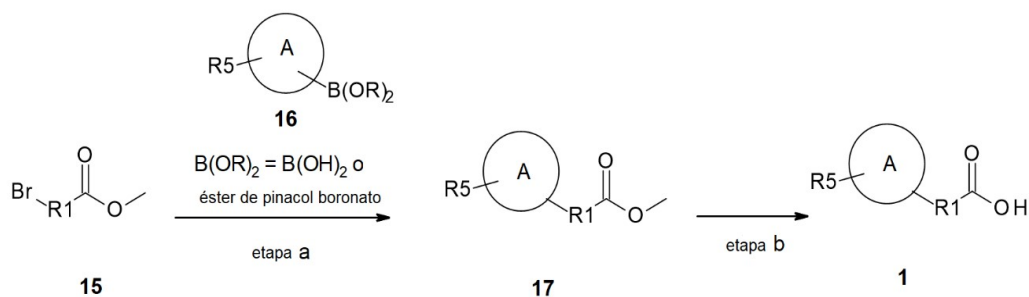
Los dioles **5** o **7** se convierten en sus mono-mesilatos correspondientes mediante tratamiento con cloruro de metansulfonilo, una base tal como trietilamina, y un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina. La reacción posterior con tioacetato de potasio en un solvente tal como DMSO proporciona el intermediario **13** (esquema 7, etapas a y b). Luego, se convierte el grupo hidroxilo restante de **13** en el intermediario de cloro correspondiente mediante tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo, seguido de la adición de una base tal como piridina. Luego, el intermediario de cloro resultante se trata con metóxido de sodio para obtener los sulfuros **I** ciclizados (si Z = -CO-R¹) o **14** (si Z = Boc) (esquema 7, etapas c + d). En el caso de compuestos de tipo **14**, la desprotección del grupo Boc mediante el uso de un ácido tal como TFA o HCl, y una acilación posterior con un ácido carboxílico **1** adecuado, mediante el uso, por ejemplo, de reactivos de acoplamiento tales como HATU, T3P, EDC, en combinación con una base tal como TEA o DIPEA, produce compuestos de fórmula **I** (esquema 7, etapas e + f). De acuerdo con *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26 (23), págs. 5695-5702. y US 9,573,961 B2

Los compuestos de fórmula (**I**) en donde R¹, R² y R³ son como se definen en la presente, R⁴ es hidrógeno y en donde Y es azufre, se pueden modificar adicionalmente de acuerdo con el procedimiento general descrito en el esquema 8. La oxidación del tioéter **I** al emplear un método conocido por la persona del oficio de nivel medio, por ejemplo, al tratar con mCPBA, peróxido de hidrógeno o peryodato de sodio, producirá compuestos de fórmula **I**, según las condiciones elegidas, como mezclas o compuestos puros de tipo **I** en donde Y es un sulfóxido y/o una sulfona. Las mezclas de sulfonas y sulfóxidos de tipo **I** pueden separarse mediante HPLC preparativa o SFC para obtener productos puros.



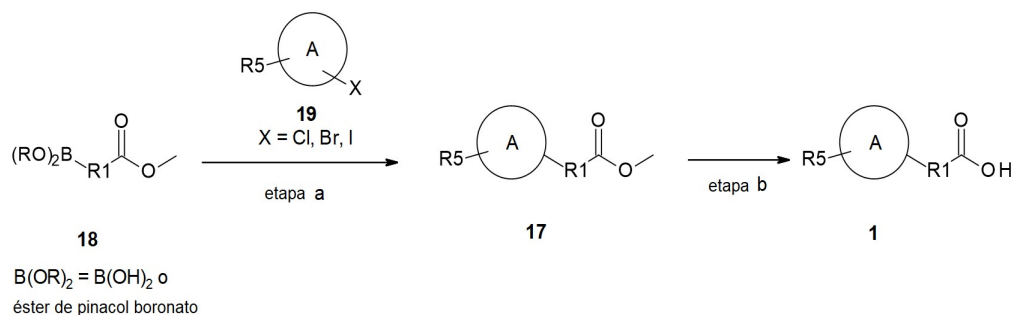
Esquema 8

Los ácidos carboxílicos **1**, en donde R⁵ es como se define en la presente, que no están disponibles en el comercio, pueden prepararse mediante métodos conocidos por la persona del oficio de nivel medio, por ejemplo, mediante los métodos descritos a continuación en esquemas 9a – 9e.



Esquema 9a

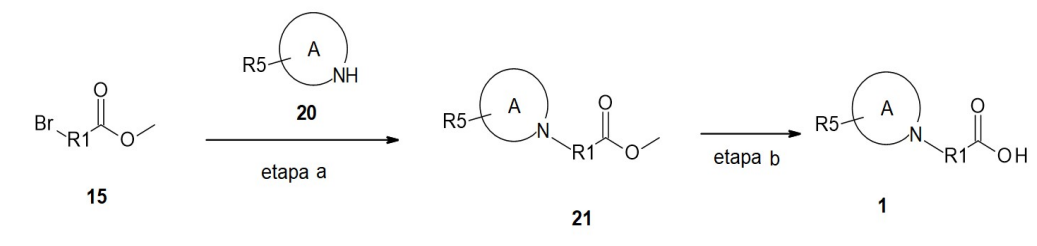
A partir de un benzoato de bromo **15**, se puede obtener un intermediario **17** mediante el uso de condiciones típicas para una reacción de Suzuki–Miyaura. Esta requiere un ácido borónico o éster de boronato **16** adecuado, un catalizador de paladio tal como XPhos-Pd-G2, (A-^{ta}Phos)₂PdCl₂, (APhos)₂PdCl₂, una base tal como K₃PO₄, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un sistema de solvente tal como THF/H₂O o dioxano/H₂O. Las reacciones suelen llevarse a cabo a temperaturas elevadas de entre 100 y 120 °C en una atmósfera inerte (argón). Las reacciones de boronatos 2-heterocíclicos se facilitan idealmente mediante la adición de más cloruro de cobre(I) (esquema 9a, etapa a). La saponificación mediante el uso de una base tal como hidróxido de litio en una solución acuosa produce ácidos carboxílicos de tipo **1** (esquema 9a, etapa b).



Esquema 9b

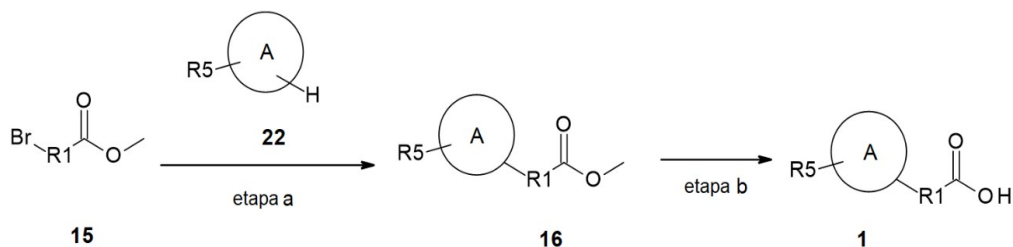
A partir de un ácido borónico o benzoato de éster de boronato **18**, se puede obtener también el intermediario **17** mediante el uso de condiciones típicas para una reacción de

Suzuki–Miyaura. Esta requiere un haloarilo, haloheteroarilo, o haloheterociclilo **19** adecuado, un catalizador de paladio tal como XPhos-Pd-G2, (A-^{ta}Phos)₂PdCl₂, (APhos)₂PdCl₂, una base tal como K₃PO₄, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un sistema de solvente tal como THF/H₂O o dioxano/H₂O. Las reacciones suelen llevarse a cabo a temperaturas elevadas de entre 100 y 120 °C en una atmósfera inerte (argón). Las reacciones de boronatos 2-heteroarilos se facilitan idealmente mediante la adición de más cloruro de cobre(I) (esquema 9b, etapa a). La saponificación mediante el uso de una base tal como hidróxido de litio en una solución acuosa produce ácidos carboxílicos de tipo **1** (esquema 9b, etapa b).



Esquema 9c

A partir de un benzoato de bromo **15**, se puede obtener un intermediario **21** mediante el uso de condiciones típicas para una reacción de Buchwald-Hartwig. Esta requiere una amina **20** adecuada, un catalizador de paladio tal como Pd₂(dba)₃ con ligando de fosfina tal como DavePhos o Xantphos, una base tal como K₃PO₄, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un solvente tal como tolueno o dioxano. Las reacciones suelen llevarse a cabo a temperaturas elevadas de entre 100 y 120 °C en una atmósfera inerte con argón (esquema 9c, etapa a). La saponificación de **21** mediante el uso de una base tal como hidróxido de litio en una solución acuosa produce ácidos carboxílicos de tipo **1** (esquema 9c, etapa b).

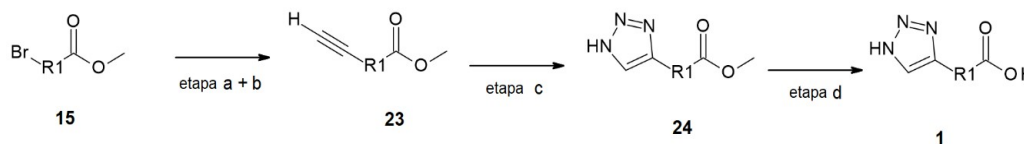


Esquema 9d

En algunos casos, especialmente en donde A es un oxazol, el acoplamiento del benzoato

de bromo puede alcanzarse directamente mediante el uso de oxazol no sustituido **22** (esquema 9d) como se describe en *Org. Lett.* **2010**, 12 (16), págs. 3578-3581.

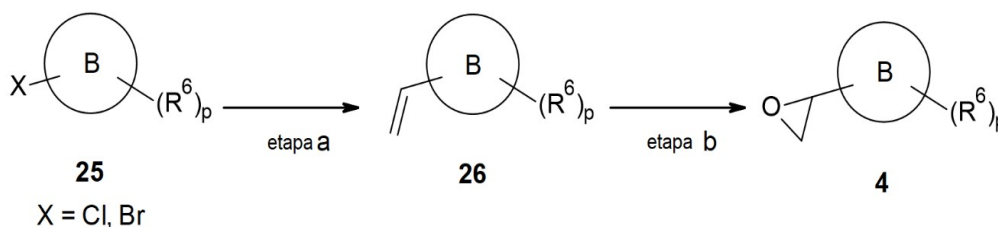
La saponificación de **16** mediante el uso de una base tal como hidróxido de litio en una solución acuosa produce ácidos carboxílicos de tipo **1** (esquema 9d, etapa b).



Esquema 9e

El haluro de arilo/heteroarilo **15** puede acoplarse de manera cruzada con etiniltrimetilsilano mediante el uso de condiciones típicas para una reacción de Sonogashira ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, yoduro de cobre(I), dietilamina, DMF, 120 °C). La desprotección con carbonato de potasio en THF/MeOH a temperatura ambiente produce el intermediario de alquino **23** (esquema 9e, etapas a+b). El tratamiento de **23** con azidotrimetilsilano mediante el uso de un catalizador de cobre adecuado tal como yoduro de cobre (I) en un sistema de solvente tal como DMF/MeOH a temperaturas elevadas de entre 100 y 130 °C produce triazol **24** (esquema 9e, etapa c). La saponificación de **24** mediante el uso de una base tal como hidróxido de litio en una solución acuosa produce ácidos carboxílicos de tipo **1** (esquema 9e, etapa b).

Los oxiranos **4**, en donde B, R^6 y p son como se definen en la presente, que no están disponibles en el comercio, pueden prepararse mediante métodos conocidos por la persona del oficio de nivel medio, por ejemplo, mediante los métodos descritos a continuación.



Esquema 10

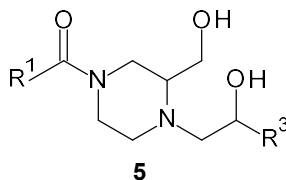
El tratamiento de arilhaluros o heteroarilhaluros **25** con trifluoro(vinil)borato de potasio en condiciones típicas de Suzuki-Miyaura (complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano), trietilamina, en etanol en argón a

100° - 130 °C) produce vinilarenos o vinilheteroarenos **26** (esquema 10, etapa a). Estos se pueden oxidar hacia oxiranos **4** mediante el uso, por ejemplo, de metiltrioxorenio más 1H-pirazol y peróxido de hidrógeno, en DCM, a 0 °C; NBS en agua y dioxano, a temperatura ambiente, luego el tratamiento con NaOH acuoso a 0 °C; mCPBA en DCM a temperatura ambiente (esquema 10, etapa b).

En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para fabricar los compuestos de fórmula (I) como se describen en cualquiera de los esquemas divulgados en la presente.

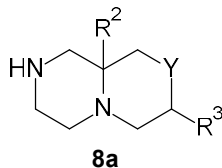
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procesos para fabricar los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente, que comprenden:

(a) hacer reaccionar un diol **5**, en donde R¹ y R³ son como se definen en la presente,

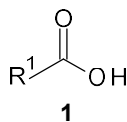


con un reactivo de eterificación, tal como (cianometilen)tributylfosforano (CMBP, reactivo de Tsunoda) para obtener dicho compuesto de fórmula (I), en donde X es -CH₂CHR³-, Y es -O-, R¹ y R³ son como se definen en la presente y R² es hidrógeno; o

(b) hacer reaccionar una amina **8a**, en donde Y, R² y R³ son como se definen en la presente,



con un ácido carboxílico **1**, en donde R¹ es como se define en la presente,



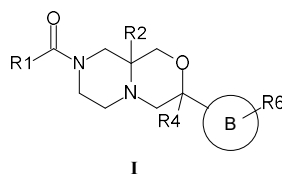
en presencia de una base, tal como trimetilamina o diisopropilamina, y un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, T3P o EDC*HCl, para obtener dicho compuesto de fórmula (I), en donde X es -CH₂CHR³-, Y, R¹ y R³ son como se definen en la presente y R² es hidrógeno; o

(c) someter un compuesto de fórmula (I), en donde Y es como se define en la presente, X es -CH₂CR³R⁴-, R¹ a R³ son como se definen en la presente y R⁴ es hidroxilo a

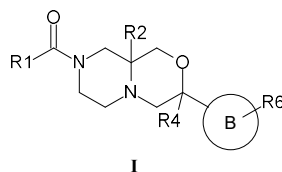
condiciones de deshidratación, por ejemplo, mediante el uso de TES y TFA a temperaturas elevadas, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde Y es como se define en la presente, X es $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$ y R^1 a R^3 son como se definen en la presente y/o un compuesto de fórmula (I) en donde Y es como se define en la presente, X es $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ y R^1 a R^3 son como se definen en la presente; o

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde Y es como se define en la presente, X es $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$, R^1 a R^3 son como se definen en la presente y R^4 es hidroxilo, con un agente de fluorinación nucleófilo, tal como DAST, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde X es $-\text{CH}_2\text{CFR}^3-$ y R^1 a R^3 son como se definen en la presente; o

(e) someter un compuesto de fórmula (I),

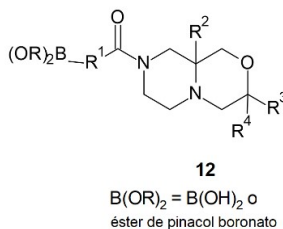


en donde R^1 , R^2 , R^4 y B son como se definen en la presente y R^6 es bromo, a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de transición, tal como una reacción de Suzuki-Miyaura o una reacción de Sonogashira, para obtener el compuesto de fórmula (I)



en donde R^1 , R^2 , R^4 y B son como se definen en la presente y R^6 se selecciona de arilo, alqueno, alquino, alquilo, ciano, cicloalquilo y heteroarilo; o

(f) someter un compuesto **12**, en donde R^1 es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, halo- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alcoxi, halógeno y ciano; y R^2 a R^4 son como se definen en la presente,



a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un compuesto **13**, en

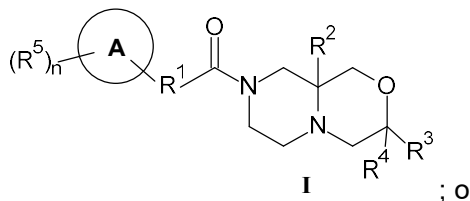
donde A, R⁵ y n son como se definen en la presente



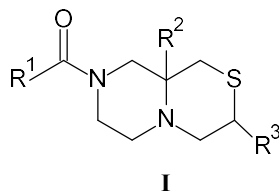
13

X = Cl, Br, I, OTf

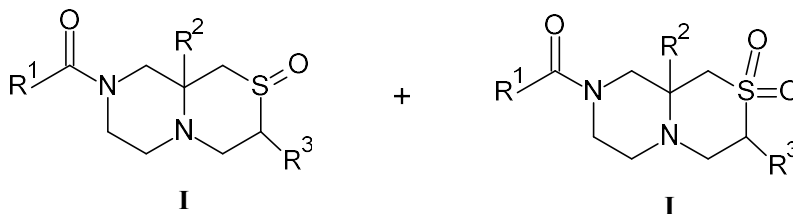
en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ + Xantphos, (A-^{ta}Phos)₂PdCl₂ o cataCXium A Pd G2, y una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de sodio, trietilamina, TMEDA o carbonato de cesio; para obtener dicho compuesto de fórmula (I), en donde R¹ es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halo-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alcoxi, halógeno y ciano; y R² a R⁵ y n son como se definen en la presente



(g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde Y es azufre y R¹, R² y R³ son como se definen en la presente,



con un agente de oxidación, tal como mCPBA, peróxido de hidrógeno o peryodato de sodio, para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde Y es un sulfóxido o una sulfona y R¹, R² y R³ son como se definen en la presente.



En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, cuando se fabrica de acuerdo con cualquiera de los procesos

descritos en la presente.

Actividad inhibidora de MAGL

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de MAGL. Por ende, en un aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para inhibir MAGL en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para su uso en un método para inhibir MAGL en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para la preparación de un medicamento para inhibir MAGL en un mamífero.

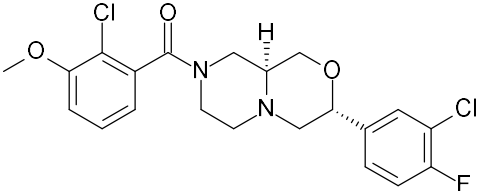
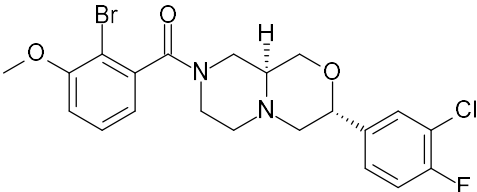
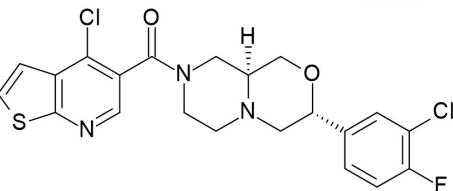
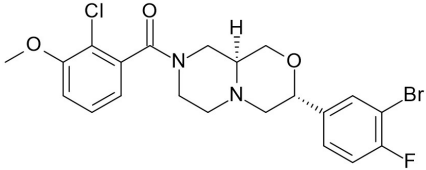
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir MAGL en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente al mamífero.

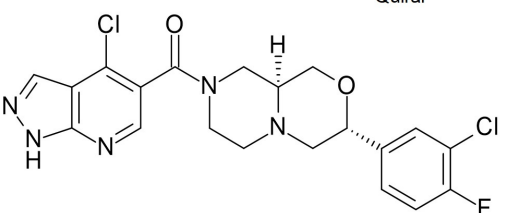
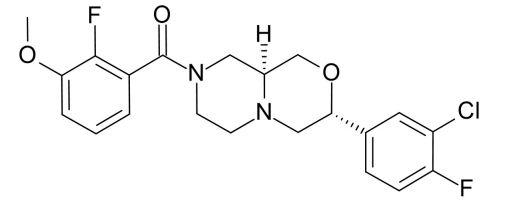
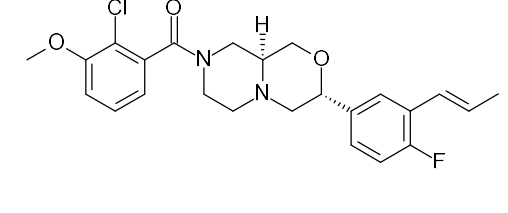
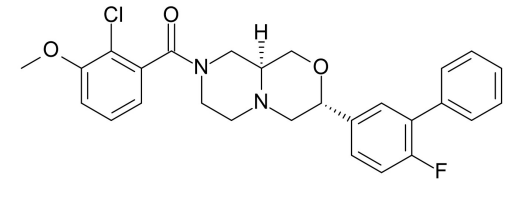
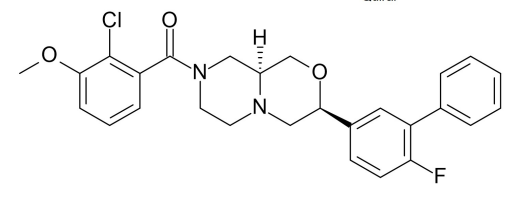
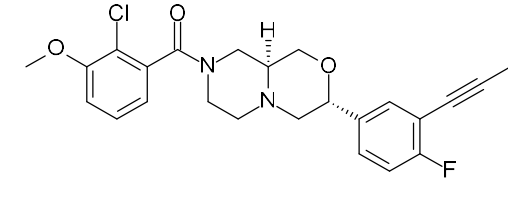
Los compuestos se perfilaron para la actividad inhibidora de MAGL mediante la determinación de la actividad enzimática al seguir la hidrólisis del sustrato natural 2-araquidonilglicerol (2-AG) que da como resultado ácido araquidónico, que puede continuar con la espectrometría de masa. Este ensayo se abrevia en adelante como "ensayo 2-AG".

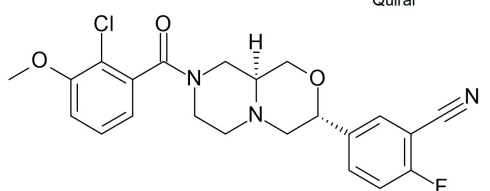
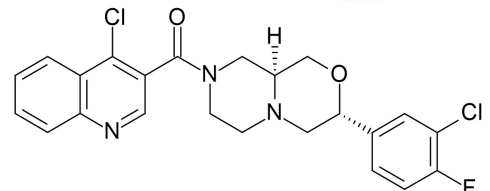
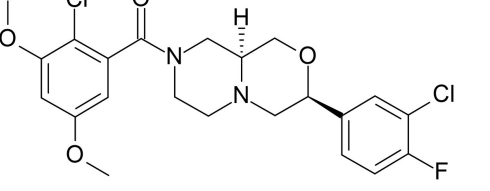
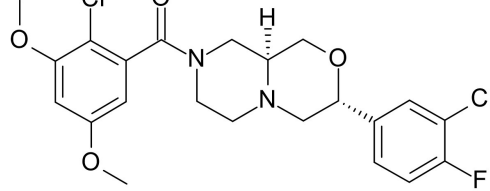
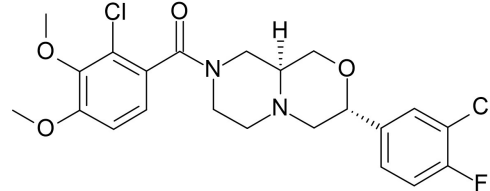
El ensayo 2-AG se llevó a cabo en placas de ensayo de 384 cavidades (PP, Greiner Cat# 784201) en un volumen total de 20 μ L. Las diluciones de compuesto se realizaron en 100 % de DMSO (VWR Chemicals 23500.297) en una placa de polipropileno en etapas de dilución de 3 veces para obtener un rango de concentración final en el ensayo de 12,5 μ M a 0,8 pM. Se agregaron diluciones de compuesto de 0,25 μ L (100 % de DMSO) a 9 μ L de MAGL en amortiguador de ensayo (TRIS 50 mM (GIBCO, 15567-027), EDTA 1 mM (Fluka, 03690-100 ml), 0,01 % (v/v) de Tween. Luego de agitación, la placa se incubó durante 15 min a RT. Para iniciar la reacción, se agregaron 10 μ L de 2-araquidonoilglicerol en amortiguador de ensayo. Las concentraciones finales en el ensayo eran de 50 pM de MAGL y 8 μ M de 2-araquidonoilglicerol. Luego de agitación y 30 min de incubación a RT, la reacción se inactivó mediante la adición de 40 μ L de ACN que contenía 4 μ M de ácido d8-araquidónico. La cantidad de ácido araquidónico se rastreó mediante un sistema de SPE en línea (Agilent Rapidfire) acoplado con un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple (Agilent 6460). Se usó un cartucho C18 SPE (G9205A) en una configuración líquida de ACN/agua. El espectrómetro de masas se operó en modo de

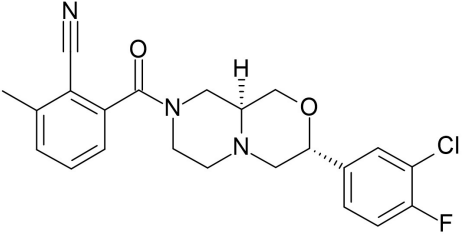
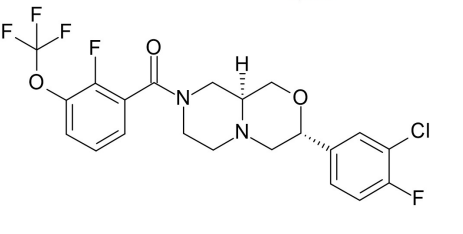
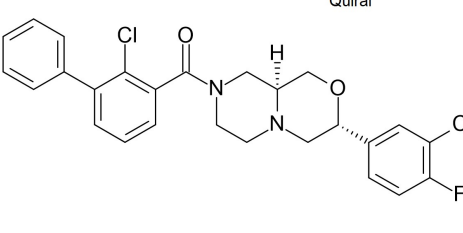
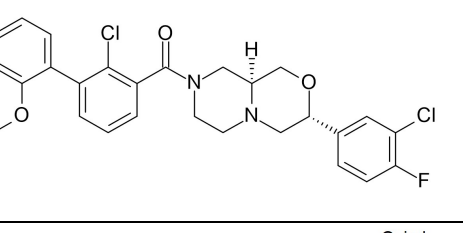
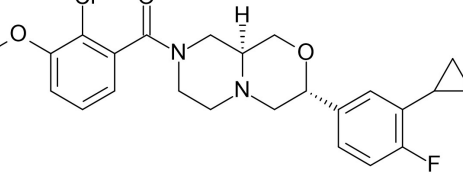
electrospray negativo luego de las transiciones de masa 303,1 $\rightarrow$ 259,1 para ácido araquidónico y 311,1 $\rightarrow$ 267,0 para ácido d8-araquidónico. La actividad de los compuestos se calculó en función de la relación de intensidades [ácido araquidónico/ácido d8-araquidónico].

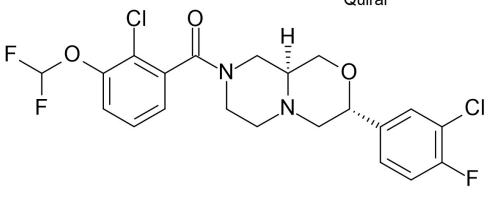
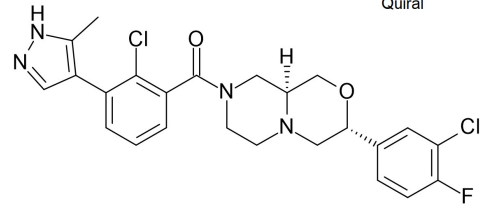
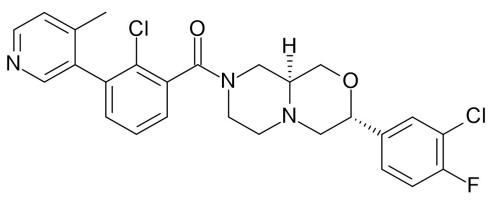
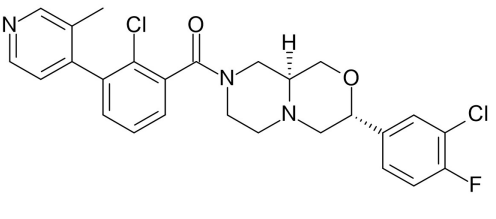
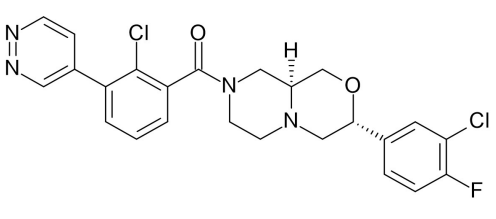
Tabla 1

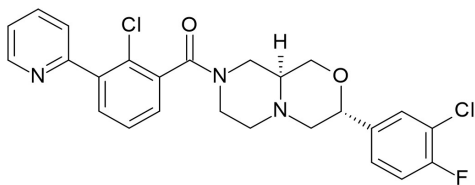
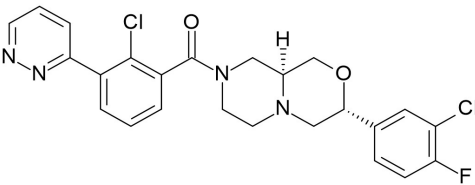
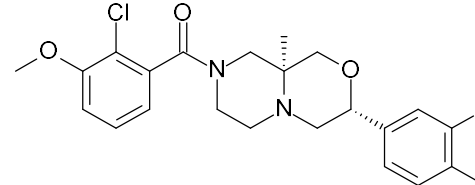
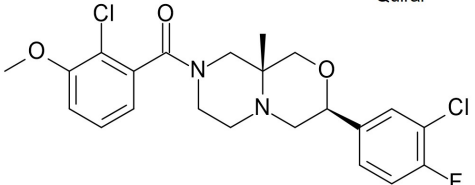
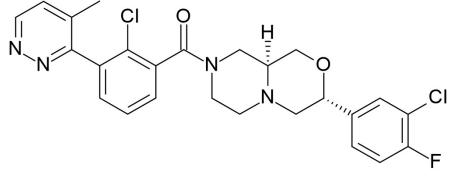
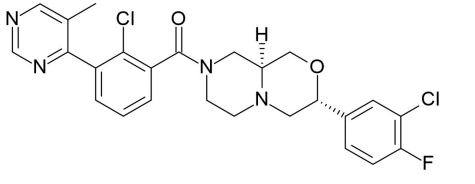
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	IC ₅₀ de MAGL (nM)
1		[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	18,3
2		(2-bromo-3-metoxi-fenil)-[rac-(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	14,6
5		(4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-il)-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	28,2
6		[(3R,9aS)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	10,9

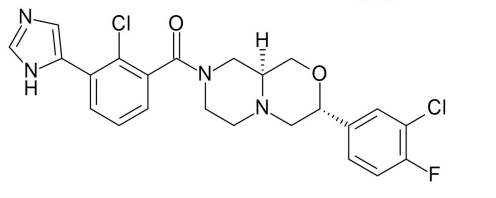
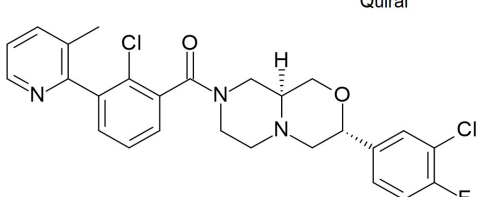
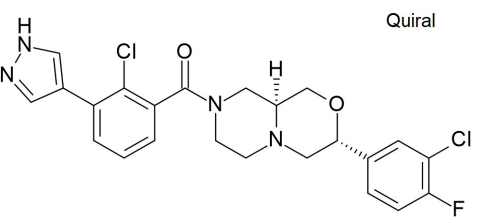
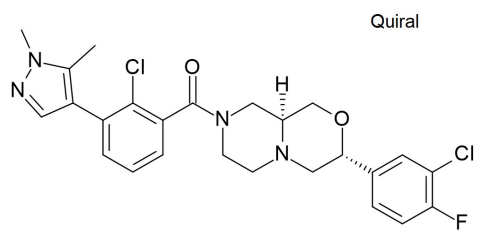
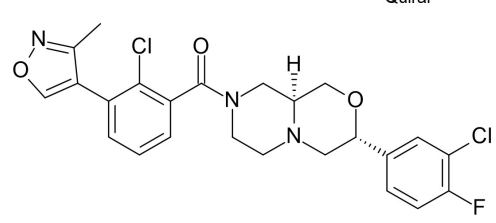
8	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metanona	705,2
9	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)metanona	85,6
10		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3R,9aS)-3-[4-fluoro-3-[rac-(E)-prop-1-enil]fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	178,6
11	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(4-fluoro-3-fenil-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	259
12	Quiral 	[(3S,9aS)-3-(4-fluoro-3-fenil-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	575,3
13		[(3R,9aS)-3-(4-fluoro-3-prop-1-inil-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	237,9

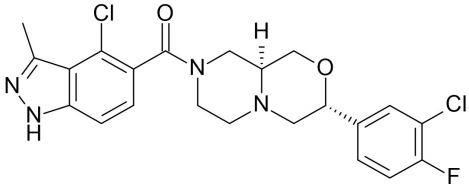
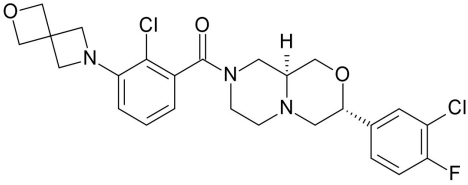
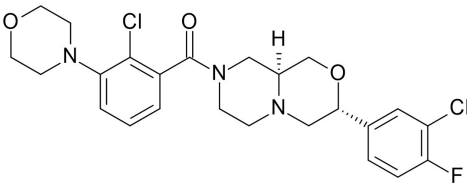
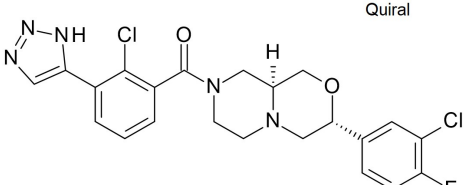
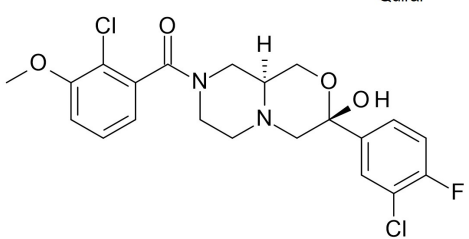
14	Quiral 	[(3,9aS)-3-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	153,5
16	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(4-cloro-3-quinolil)metanona	131,5
17	Quiral 	[(3S,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)metanona	4567,8
18	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)metanona	51,2
19	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3,4-dimetoxi-fenil)metanona	304,7

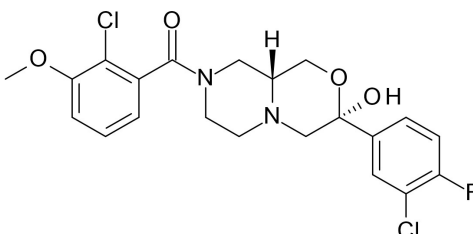
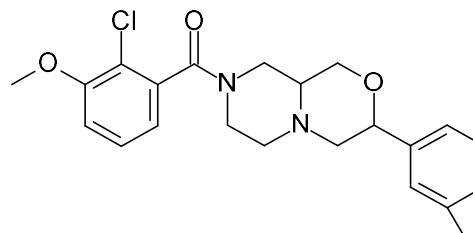
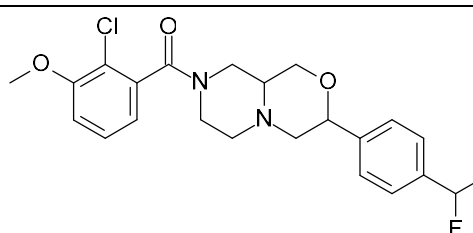
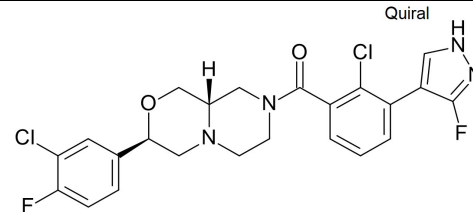
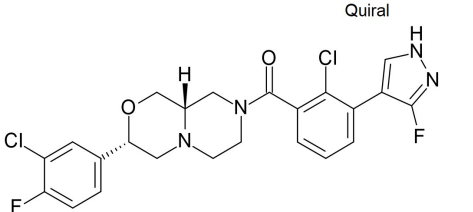
20	Quiral 	2-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-xahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-6-metil-benzonitrilo	120,6
21	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]metanona	746,3
22	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-fenil-fenil]metanona	16,1
23	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(2-metoxifenil)fenil]metanona	26,3
24	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-metoxi-fenil]metanona	94,8

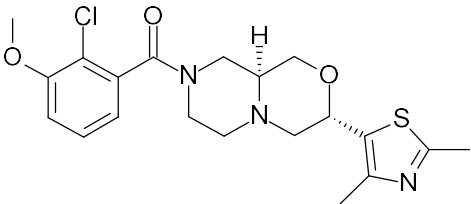
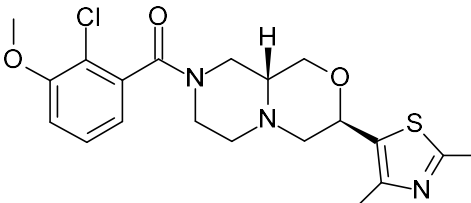
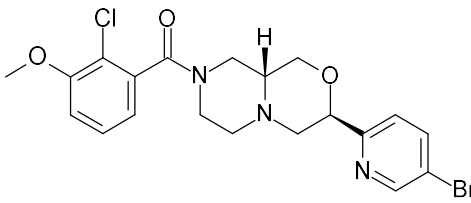
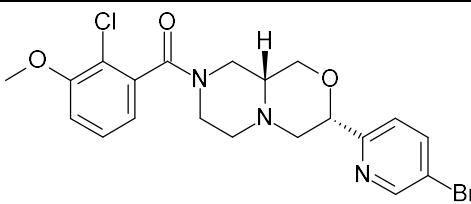
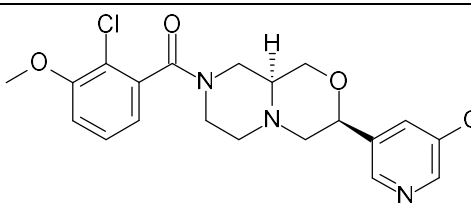
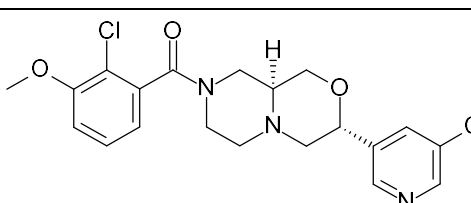
25	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]metanona	131,1
26	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	10,6
27	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(4-metil-3-piridil)fenil]metanona	210
28	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-metil-4-piridil)fenil]metanona	32,6
29	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-piridazin-4-il-fenil]metanona	202

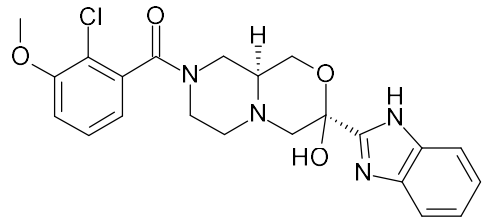
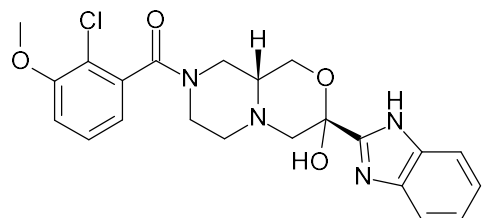
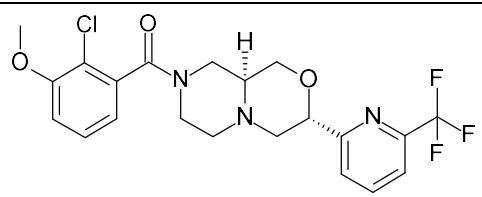
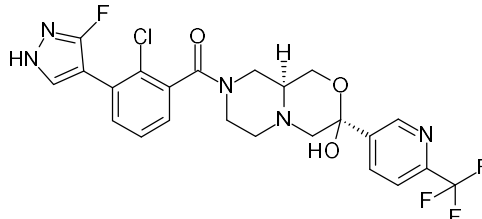
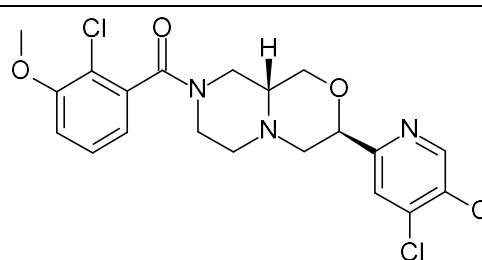
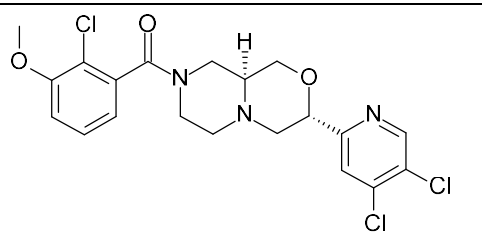
30	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(2-piridil)fenil]metanona	49,2
31	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-piridazin-3-il-fenil]metanona	173,2
32		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(rel-3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-9a-metil-1,3,4,6,7,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	334,5
33	Quiral 	(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(rel-3S,9aR)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-9a-metil-1,3,4,6,7,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	1912
34	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(4-metilpiridazin-3-il)fenil]metanona	1444,2
35	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(5-metilpirimidin-4-il)fenil]metanona	1084,9

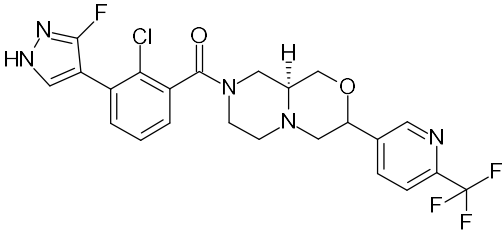
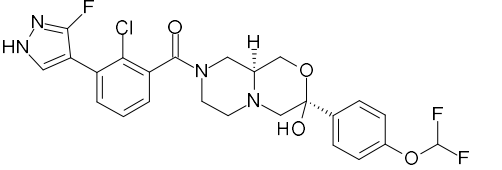
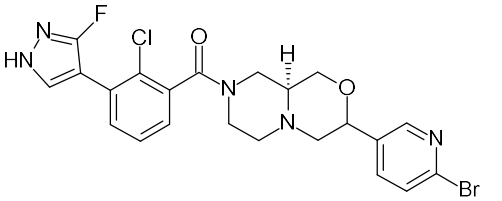
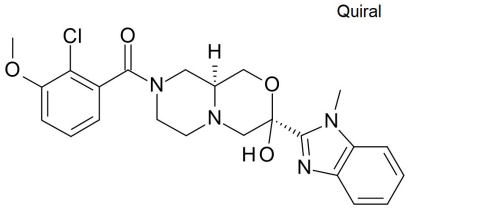
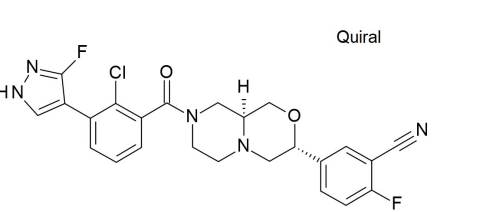
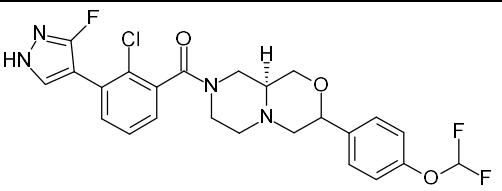
36	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)fenil]metanona	7,4
37	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-metil-2-piridil)fenil]metanona	277,4
38	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	1,9
39	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1,5-dimetilpirazol-4-il)fenil]metanona	49,7
40	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]metanona	160,3

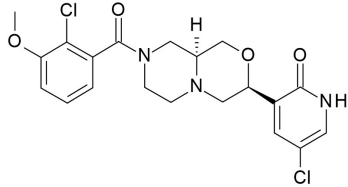
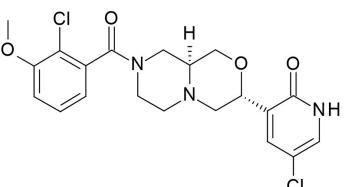
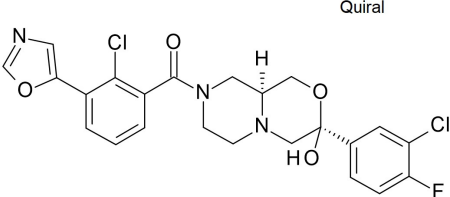
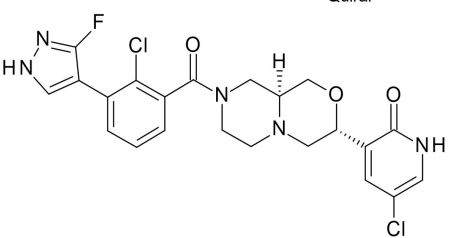
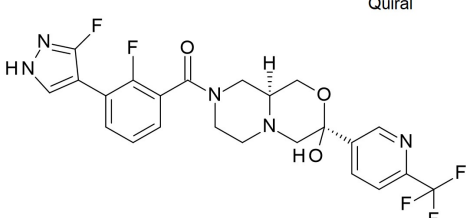
41	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(4-cloro-3-metil-1H-indazol-5-il)metanona	63,8
42	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)metanona	48,6
43	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-morfolino-fenil)metanona	119,7
44	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-(1H-triazol-5-il)fenil)metanona	50
45	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	19,4

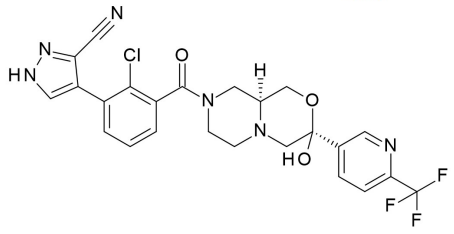
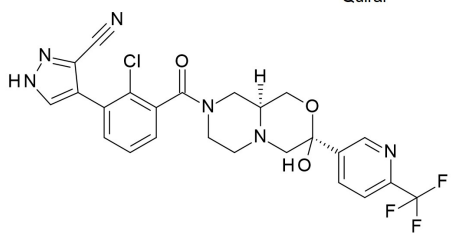
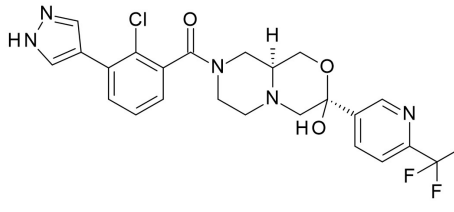
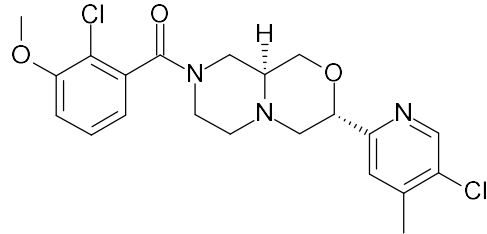
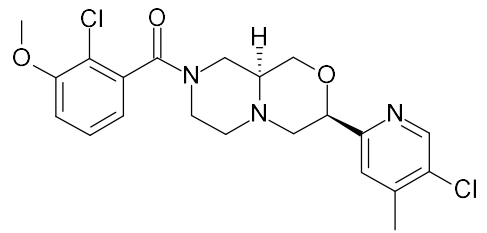
46	Quiral 	[(3S,9aR)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	177,5
47		[3-(3-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	133,7
48		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[3-[4-(difluorometil)fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	146,2
49	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	1
50	Quiral 	[(3S,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	417,6

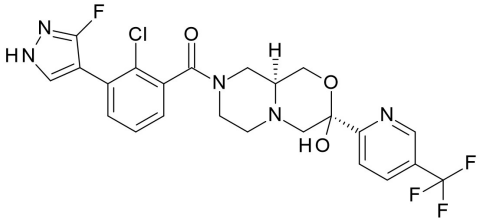
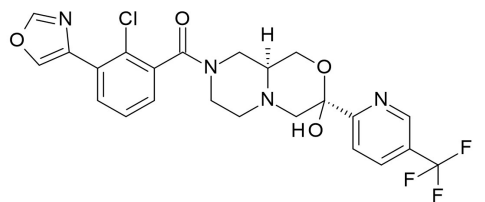
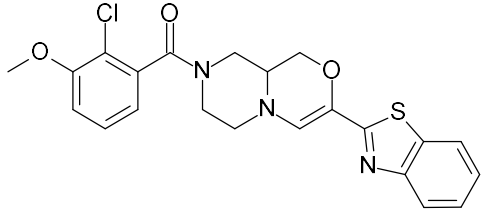
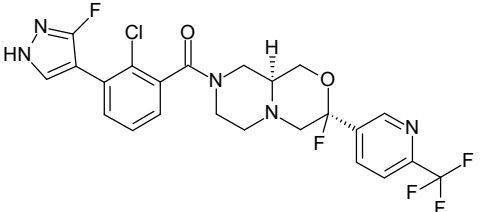
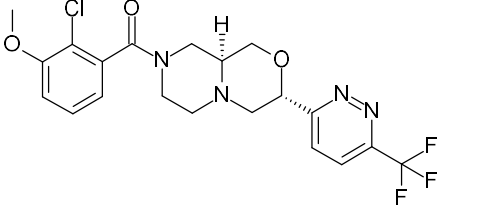
51		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3S,9aS)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	4984,9
52		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3R,9aR)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	1383,2
53		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3R,9aR)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	76
54		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3S,9aR)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	975,4
58		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3S,9aS)-3-(5-cloro-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	2221,6
59		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3R,9aS)-3-(5-cloro-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	543,6

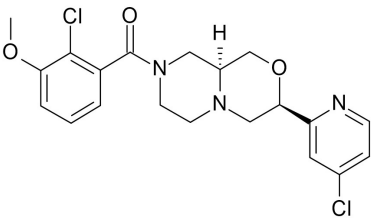
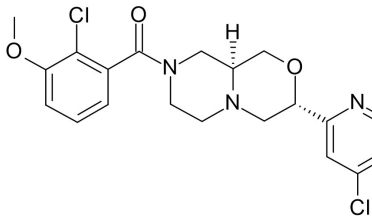
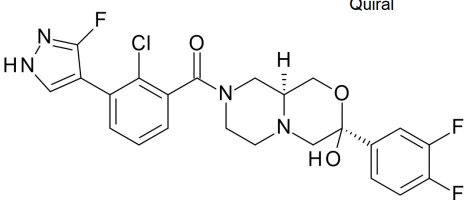
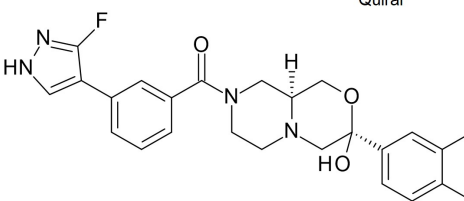
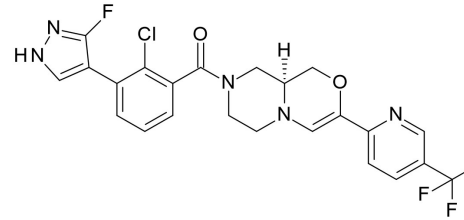
60		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3S,9aS)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	951,1
61		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3R,9aR)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	294,4
63		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3S,9aS)-3-[6-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	1309,0
65		[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	13,8
66		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3R,9aR)-3-(4,5-dicloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	531,1
67		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3S,9aS)-3-(4,5-dicloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	8,4

68		[(9aS)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	15,8
69		[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[(3R,9aS)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	51,8
70		[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[(9aS)-3-(6-bromo-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	44,6
71		[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-(1-metilbencimidazol-2-il)-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-metoxi-fenil]metanona	4026,0
72		5-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoi]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo	61,4
73		(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)((9aS)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona	53,3

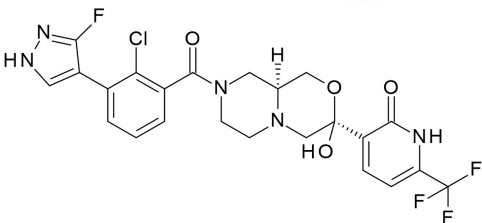
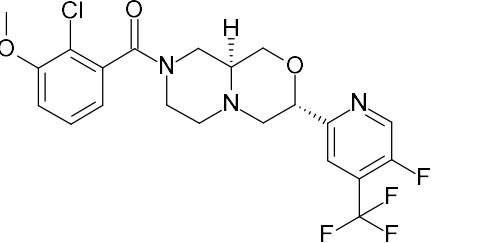
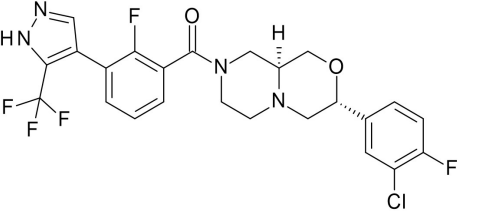
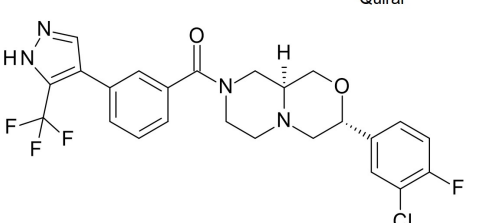
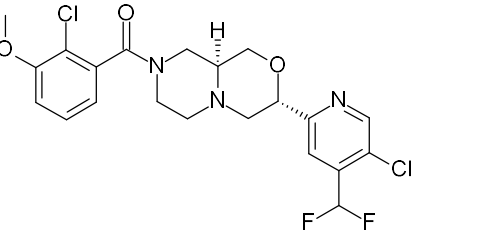
74	Quiral 	3-[(3S,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoi)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona	2211,9
75	Quiral 	3-[(3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoi)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona	850,4
76	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-oxazol-5-il-fenil)metanona	15,5
77	Quiral 	3-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoi]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona	46,3
78	Quiral 	[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	129,7

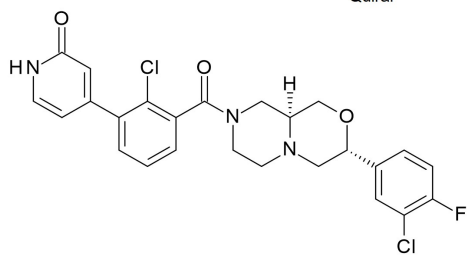
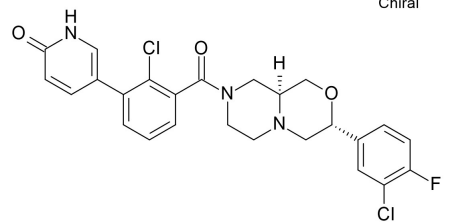
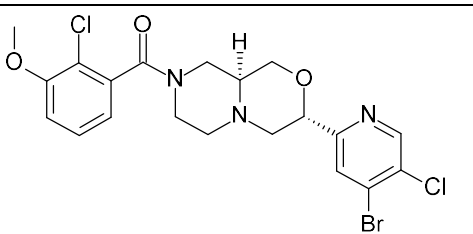
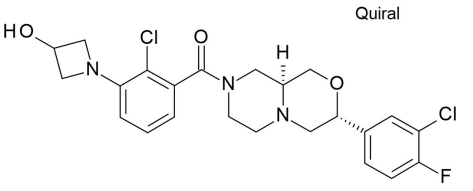
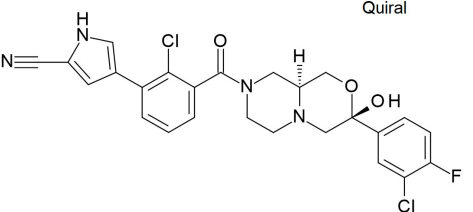
80	Quiral 	4-[3-[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo	26,2
81	Quiral 	[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	80,4
82	Quiral 	[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	15,9
83		(2-cloro-3-metoxifenil)((3S,9aS)-3-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona	94,4
84		(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H-il)metanona	332,7

85	Quiral 	[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)metanona	38,2
86	Quiral 	[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-oxazol-4-il-fenil)metanona	237,3
87		[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-6,7,9,9a-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	983,2
88		[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[(3S,9aS)-3-fluoro-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	10,7
89		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	2030,6

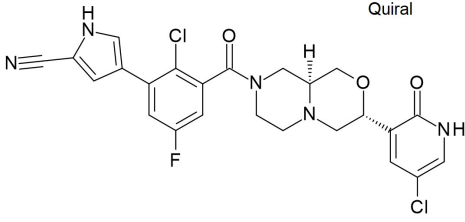
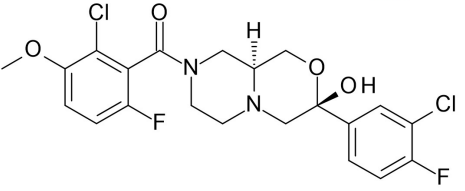
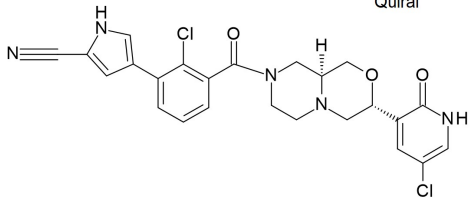
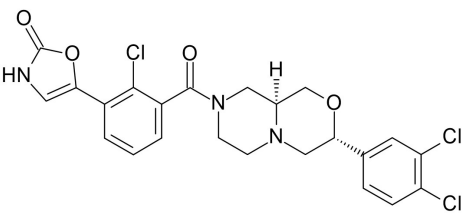
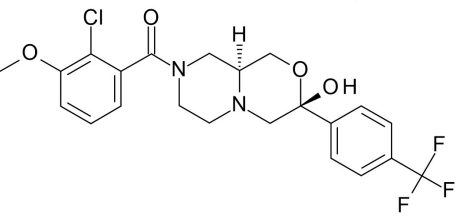
90	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(4-cloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	2311,4
91	Quiral 	[(3S,9aS)-3-(4-cloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	232,5
92	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	9,1
93	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	81,9
94	Quiral 	[(9aS)-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7,9,9a-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	219,7

95	Quiral	[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	7,6
96	Quiral	[(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	1242,7
97	Quiral	[(3S,9aS)-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona	439,4
98		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[5-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	30,7
99		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[4-(trifluorometoxi)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	284,1

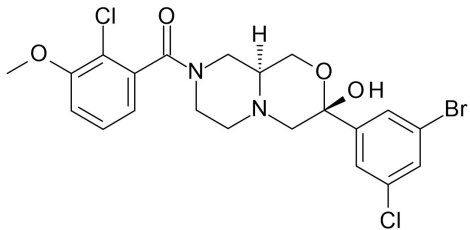
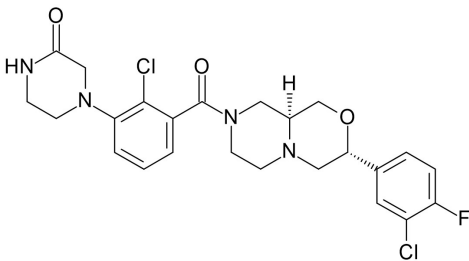
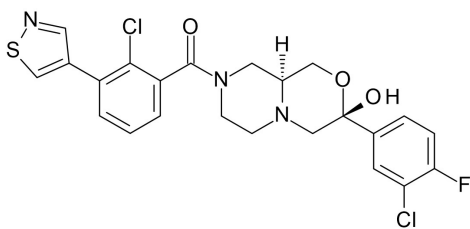
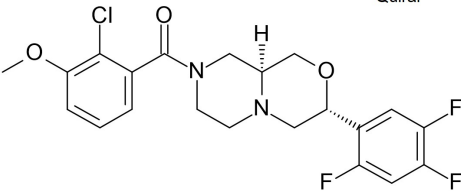
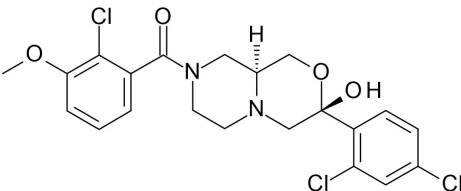
100	Quiral 	3-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil]-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-piridin-2-ona	55,3
101		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[5-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	133,2
102	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil]metanona	20,7
103	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil]metanona	28,2
104		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[4-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	89,5

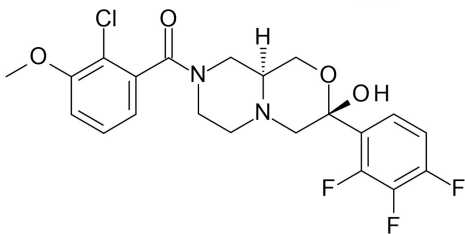
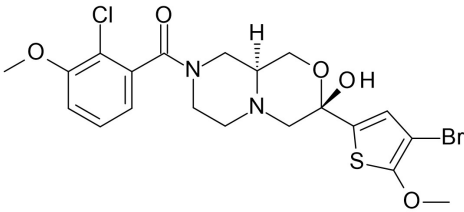
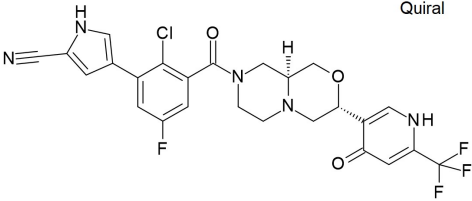
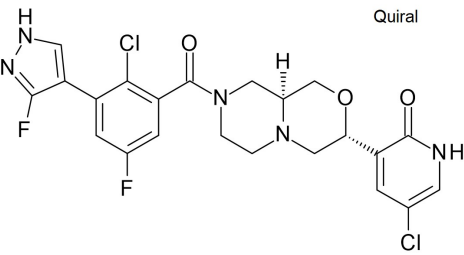
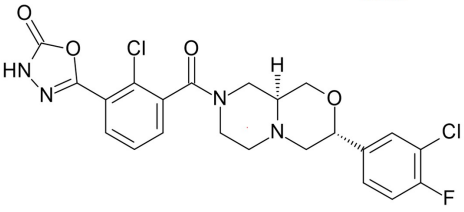
105	Quiral 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-piridin-2-ona	8,9
106	Chiral 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-piridin-2-ona	14,3
107		(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[5-cloro-4-bromo-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona	12,6
108	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]metanona	10,5
109	Quiral 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo	1,6

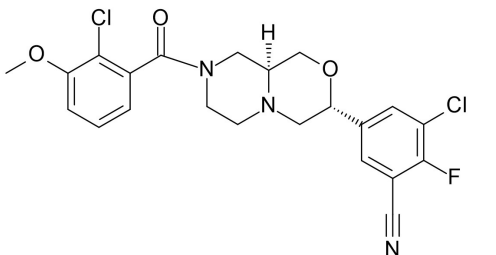
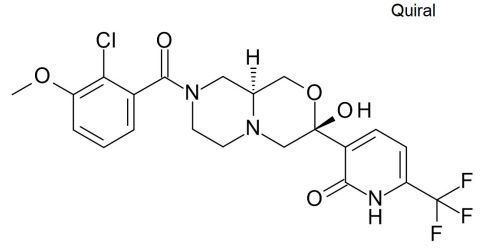
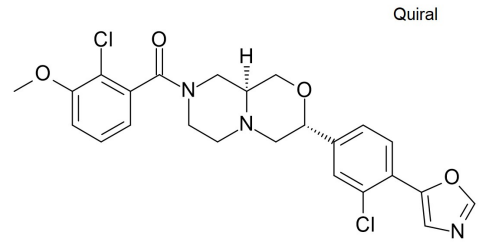
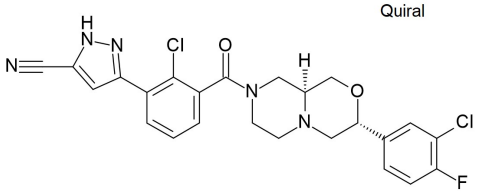
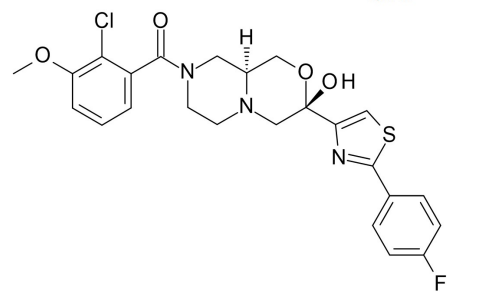
110	Quiral	[(3R,9aS)-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	5,0
111	Quiral	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-fenil)metanona	5,8
112	Quiral	4-[3-[(3R,9aS)-3-[2-oxo-6-(trifluorometil)-1H-piridin-3-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-5-fluoro-fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo	6,5
113	Quiral	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo	7,6
114	Quiral	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-5-fluoro-fenil]-1H-piridin-2-ona	10,8

115	Quiral 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(5-cloro-2-oxo-1H-piridin-3-il)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-5-fluoro-fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo	13,5
116	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-fenil)metanona	15,9
117	Quiral 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(5-cloro-2-oxo-1H-piridin-3-il)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo	17,4
118	Quiral 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-3H-oxazol-2-ona	33,1
119	Quiral 	[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	34,7

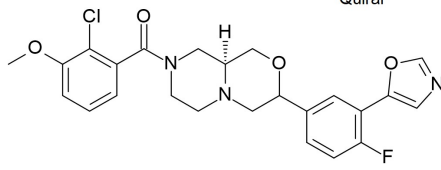
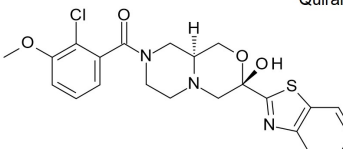
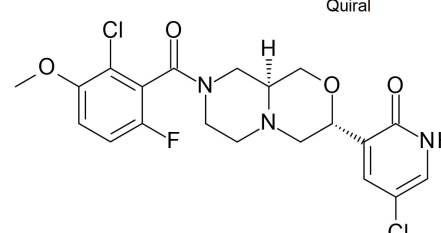
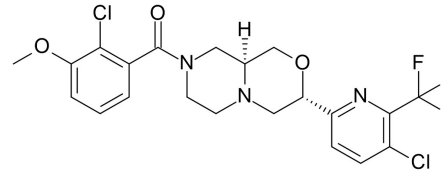
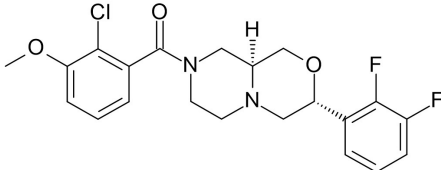
120	Quiral	[(3R,9aS)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	42,4
121	Quiral	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-3H-oxazol-2-ona	46,4
122	Quiral	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-3H-oxazol-2-ona	48,6
123	Quiral	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-6-metil-1H-piridin-2-ona	55,7
124	Quiral	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-6-metil-1H-piridin-2-ona	57,6

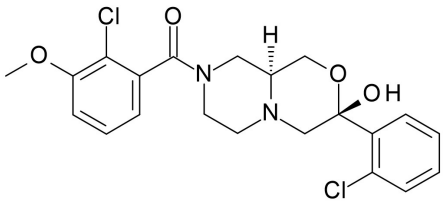
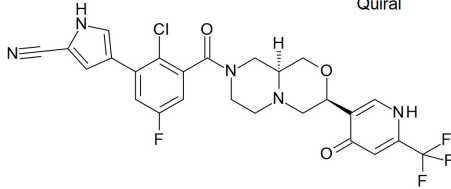
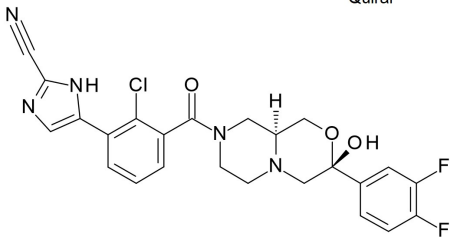
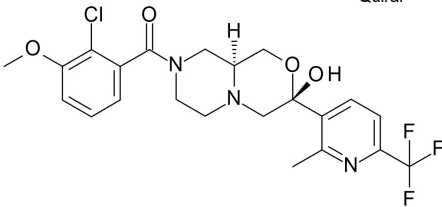
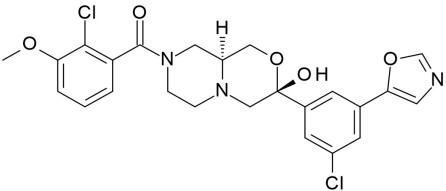
125	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-bromo-5-cloro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	82,8
126	Quiral 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]piperazin-2-ona	96,2
127	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-isotiazol-4-il-fenil)metanona	97,7
128	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	102,6
129	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	112,9

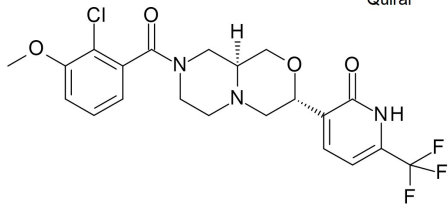
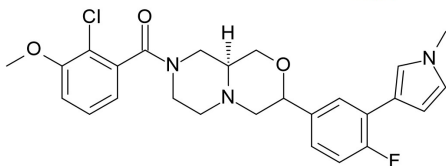
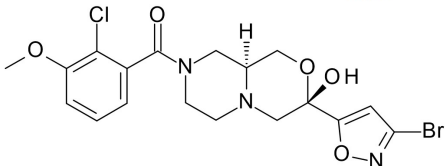
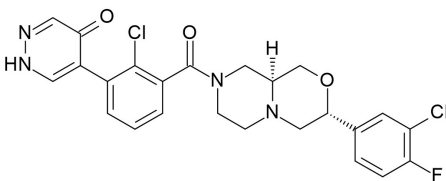
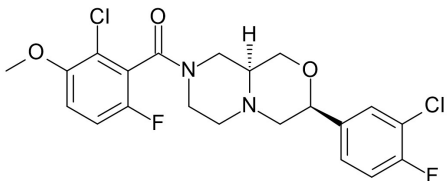
130	Quiral 	[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	117,1
131	Quiral 	[(3S,9aS)-3-(4-bromo-5-metoxi-2-tienil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	118,1
132	Quiral 	4-[3-[(3R,9aS)-3-[4-oxo-6-(trifluorometil)-1H-piridin-3-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-5-fluoro-fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo	131,1
133	Quiral 	3-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona	141,8
134	Quiral 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona	144,1

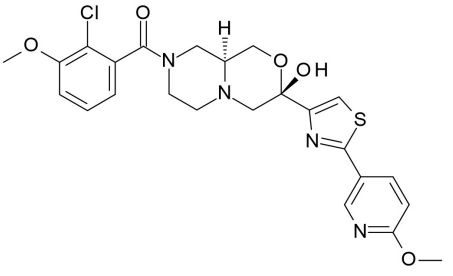
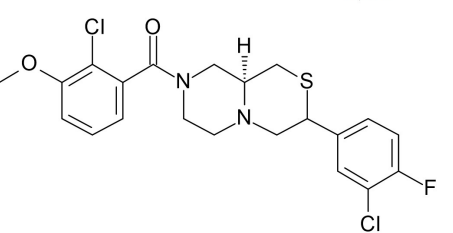
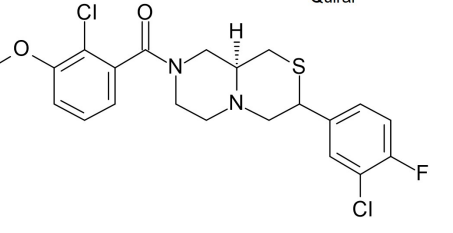
135	Quiral 	5-[(3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-3-cloro-2-fluoro-benzonitrilo	145,5
136	Quiral 	3-[(3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-piridin-2-ona	152,1
137	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-oxazol-5-il-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	182,4
138	Quiral 	3-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-pirazol-5-carbonitrilo	190,3
139	Quiral 	[(3S,9aS)-3-[2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il]-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	254,4

140	Quiral	3-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)benzoi]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona	277,0
141	Quiral	[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	288,3
142	Quiral	[(3R,9aS)-3-(2,3-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	332,0
143	Quiral	[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-(3-fenilisoxazol-5-il)-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	348,3
144	Quiral	[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	354,8

145	Quiral 	[(9aS)-3-(4-fluoro-3-oxazol-5-il-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	363,0
146	Quiral 	[(3S,9aS)-3-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	378,0
147	Quiral 	3-[(3R,9aS)-8-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-benzoil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona	384,9
148	Quiral 	[(3S,9aS)-3-[5-cloro-6-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	426,1
149	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(2,3-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	467,8

150	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	546,3
151	Quiral 	4-[3-[(3S,9aS)-3-[4-oxo-6-(trifluorometil)-1H-piridin-3-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-5-fluoro-fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo	575,4
152	Quiral 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-imidazol-2-carbonitrilo	580,6
153	Quiral 	[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	704,7
154	Quiral 	[(3R,9aS)-3-(3-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	769,0

155	Quiral 	3-[(3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-piridin-2-ona	780,1
156	Quiral 	[(9aS)-3-[4-fluoro-3-(1-metilpirrol-3-il)fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	814,7
157	Quiral 	[(3S,9aS)-3-(3-bromoisoxazol-5-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	849,3
158	Quiral 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-piridazin-4-ona	1016,3
159	Quiral 	[(3S,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-fenil)metanona	1481,3

160	Quiral 	[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-4-il]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	1600,4
161	Quiral 	[(9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]tiazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	3,1
162	Quiral 	[(9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]tiazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona	21,6

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico como se describen en la presente, en donde dichos compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen IC_{50} para la inhibición de MAGL por debajo de 25 μM , preferentemente, por debajo de 10 μM , con mayor preferencia, por debajo de 5 μM , según se mide en el ensayo de MAGL descrito en la presente.

En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico como se describen en la presente tienen valores de IC_{50} (inhibición de MAGL) de entre 0,000001 μM y 25 μM , compuestos particulares tiene valores de IC_{50} de entre 0,000005 μM y 10 μM , compuestos particulares adicionales tienen valores de IC_{50} de entre 0,00005 μM y 5 μM , según se mide en el ensayo MAGL descrito en la presente.

Uso de los compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para el tratamiento o la profilaxis de cáncer en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada al dolor en un mamífero.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson en un mamífero.

En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)

como se describen en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de cáncer en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada al dolor en un mamífero.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson en un mamífero.

En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para la preparación de un medicamento

para el tratamiento o la profilaxis de cáncer en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada al dolor en un mamífero.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson en un mamífero.

En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente al mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente al mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente al mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, jaqueca, depresión y/o dolor en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se

describe en la presente al mamífero.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente al mamífero.

En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente al mamífero.

Composiciones farmacéuticas y su administración

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente y un portador terapéuticamente inerte.

Los compuestos de fórmula (I) y sus ésteres y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden usarse como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (por ejemplo, en forma de atomizadores nasales) o rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). No obstante, la administración también se puede realizar por vía parental, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones de inyección).

Los compuestos de fórmula (I) y sus ésteres y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden procesarse con adyuvantes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados de este, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida, glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua,

alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc.

Asimismo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de límites amplios y, sin duda, se ajustará a las necesidades individuales de cada caso en particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosis diaria de alrededor de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de alrededor de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, alrededor de 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en cantidades iguales, debería ser adecuada. Sin embargo, es evidente que el límite superior proporcionado en la presente puede excederse cuando se indique que corresponde.

Ejemplos

La invención se comprenderá más en detalle en referencia a los ejemplos a continuación. Sin embargo, las reivindicaciones no deben interpretarse como limitadas por el alcance de los ejemplos.

En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros pueden separarse mediante los métodos descritos en la presente o por medio de métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio, por ejemplo, cromatografía quiral (por ejemplo, SFC quiral) o cristalización.

Todos los ejemplos de reacción e intermediarios se prepararon en una atmósfera de argón si no se especifica de otro modo.

Abreviaturas

AcOH = ácido acético, ACN = acetonitrilo, Bn = bencilo, BINAP = (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), Boc = ter-butiloxycarbonilo, CAS RN = número de registro para compuestos químicos, Cbz = benciloxycarbonilo, Cs₂CO₃ = carbonato de cesio, CO = monóxido de carbono, CuCl = cloruro de cobre(I), CuCN = cianuro de cobre(I), CuI = yoduro de cobre(I), DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre, DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, DEAD = azodicarboxilato de dietilo, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, DMAP

= 4-dimetilaminopiridina, DME = dimetoxietano, DMEDA = N,N'-dimetiletilendiamina, DMF = N,N-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, dppf = 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, EDC·HCl = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EI = impacto de electrones, ESI = ionización por electrospray, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, h = hora(s), FA = ácido fórmico, H₂O = agua, H₂SO₄ = ácido sulfúrico, HATU = hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido, HBTU = O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato, HCl = cloruro de hidrógeno, HOBt = 1-hidroxí-1H-benzotriazol, HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución, iPrMgCl = cloruro de isopropilmagnesio, I₂ = yodo, IPA = 2-propanol, ISP = pulverización iónica positiva (modo), ISN = pulverización iónica negativa (modo), K₂CO₃ = carbonato de potasio, KHCO₃ = bicarbonato de potasio, KI = yoduro de potasio, KOH = hidróxido de potasio, K₃PO₄ = fosfato de potasio tribásico, LiAlH₄ o LAH = hidruro de litio y aluminio, LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio, LiOH = hidróxido de litio, mCPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico, MgSO₄ = sulfato de magnesio, min = minuto(s), ml = mililitro, MPLC = cromatografía de líquidos de presión media, MS = espectro de masas, nBuLi = n-butil litio, NaBH₃CN = cianoborohidruro de sodio, NaH = hidruro de sodio, NBS = N-bromosuccinimida, NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sodio, NaNO₂ = nitrito de sodio, NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio, NaOH = hidróxido de sodio, Na₂CO₃ = carbonato de sodio, Na₂SO₄ = sulfato de sodio, Na₂S₂O₃ = tiosulfato de sodio, NBS = N-bromosuccinimida, nBuLi = n-butil litio, NEt₃ = trietilamina (TEA), NH₄Cl = cloruro de amonio, NMP = N-metil-2-pirrolidona, OAc = acetoxi, T₃P = anhídrido propilfosfónico, PE = éter de petróleo, PG = grupo protector, Pd-C = paladio sobre carbón activado, PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ = complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano, Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), Pd(OAc)₂ = acetato de paladio(II), Pd(OH)₂ = hidróxido de paladio, Pd(PPh₃)₄ = tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), PTSA = ácido p-toluensulfónico, R = cualquier grupo, RP = fase inversa, RT = temperatura ambiente, SFC = cromatografía de fluidos supercríticos, S-PHOS = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, TBAI = yodo de tetra-butilamonio, TEA = trietilamina, TES = trietilsilano, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, TMEDA = N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, T₃P = anhídrido 1-propanfosfónico, ZnCl₂ = cloruro de zinc, Hal = halógeno.

Intermediario 1

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]metanona

ter-butil 4-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (2,5 g, 6,5 mmol) se disolvió en 25 ml de HCl 4M en dioxano y se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en HCl (acuoso) 0,1 M, se extrajo con acetato de etilo, se basificó con NaOH (acuoso) 4M y se extrajo de nuevo con EtOAc para obtener el producto. Debido a la alta polaridad del producto, se usó un exceso de acetato de etilo y la extracción se realizó varias veces para obtener el producto a partir de la fase acuosa básica. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener 1,295 g del intermediario 1. No hubo purificación adicional. ESI(MS) m/z = 285,3 [M+H]⁺

a) ter-butil 4-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico (1,29 g, 6,94 mmol), ter-butil 2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (1500 mg, 6,94 mmol) y HATU (2,51 g, 6,59 mmol) se disolvió en 25 ml de acetato de etilo. Se agregó DIPEA (1,79 g, 2,42 ml, 13,9 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado, se secó en Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se secó adicionalmente a alto vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (50 g de sílice, 40 ml/min de EtOAc/heptano 0-100 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para obtener 2,5 g del producto deseado. ESI(MS) m/z = 329,2 [M-56]⁺

Intermediario 1S

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]metanona

El intermediario 1S se sintetizó como se describe para el intermediario 1, a partir de ter-butil (S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato enantiopuro.

Intermediario 2

(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-penil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina ter-butil (3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (2,52 g, 6,8 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (17 ml, 68 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron al vacío, el residuo se disolvió en HCl acuoso 1M y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaOH 4M, se volvió turbia y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. Se obtuvieron 1,52 g

del intermediario 2 como un sólido amarillo ceroso y se usaron directamente para la siguiente etapa. ESI(MS) $m/z = 271,2$ $[M+H]^+$

a) 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)oxirano

2-cloro-1-fluoro-4-vinilbenceno (2,97 g, 19 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) a 0 °C, luego se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (4,91 g, 28,5 mmol) y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se lavó una vez con cada uno de Na₂S₂O₃ acuoso saturado, NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, de 0 % a 70 % de EtOAc en heptano), para obtener el producto como un líquido incoloro (2,57 g). El compuesto no se ionizó en ESI(MS).

b) ter-butil (3S)-4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

2-(3-cloro-4-fluorofenil)oxirano (1,285 g, 7,45 mmol) y ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (2,42 g, 11,2 mmol) se disolvieron en etanol (20 ml), luego se colocaron en un tubo sellado y se calentaron en el microondas a 150 °C durante 40 min. El solvente se evaporó, el material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, de 10 % a 100 % de EtOAc (+10 % de EtOH) en heptano) para obtener 2,57 g del producto deseado como un aceite amarillo claro. ESI(MS) $m/z = 389,2$ $[M+H]^+$

c) ter-butil (3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato

ter-butil (3S)-4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (5,14 g, 13,2 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (50 ml), la solución se transfirió a un matraz secado con llama, purgado con argón, y la solución se desgasificó adicionalmente con argón, posteriormente se agregó 2-(tributil-15-fosfaniliden)acetonitrilo (5,58 g, 6,07 ml, 23,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó durante 1,5 h a 100 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/NaHCO₃ saturado, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se

concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano) 2 veces. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para obtener 2,53 g del producto deseado como un aceite marrón claro. ESI(MS) m/z = 371,2 $[M+H]^+$. El isómero trans deseado (3R,9aS) fue el producto principal (relación 4:1)

Intermediario 3

(9aS)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina *ter*-butil (S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (1,78 g, 4,29 mmol) se disolvió en 21,4 ml de HCl 4M en dioxano y se agitó durante 120 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en HCl (acuoso) 0,1 M, se extrajo con acetato de etilo, se basificó con NaOH (acuoso) 4M y se extrajo de nuevo con EtOAc para obtener el producto. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener 1,3 g del intermediario 3. No hubo purificación adicional. ESI(MS) m/z = 315,1 $[M+H]^+$

a) *ter*-butil (S)-4-(2-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

2-(3-bromo-4-fluorofenil)oxirano (1,0 g, 4,6 mmol) y *ter*-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (1,49 g, 6,91 mmol) se disolvieron en etanol (17 ml), luego se colocaron en un tubo sellado y se calentaron en el microondas a 130 °C durante 80 min y durante 25 min a 150 °C para completar la reacción. El solvente se evaporó, el material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 120 g, de 0 % a 60 % de EtOAc (+10 % de EtOH) en heptano) para obtener 1,57 g del producto deseado como un aceite incoloro. ESI(MS) m/z = 433,1 $[M+H]^+$

b) *ter*-butil (S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato

ter-butil (S)-4-(2-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (3,2 g, 7,38 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (50 ml), la solución se transfirió a un matraz secado con llama, purgado con argón, y la solución se desgasificó adicionalmente con argón, posteriormente se agregó 2-(tributil-15-fosfaniliden)acetonitrilo (3,12 g, 3,39 ml, 12,9 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó durante

1,5 h a 100 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/NaHCO₃ saturado, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, de 0 % a 60 % de EtOAc en heptano). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para obtener 1,8 g del producto deseado como un sólido amarillo ceroso. ESI(MS) m/z = 415,2 [M+H]⁺

Intermediario 4

(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-penil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina ter-butil 3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (350 mg, 944 µmol) se disolvió en 4,72 ml de HCl 4M en dioxano y se agitó durante 120 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en HCl (acuoso) 0,1 M, se extrajo con acetato de etilo, se basificó con NaOH (acuoso) 4M y se extrajo de nuevo con EtOAC para obtener el producto. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener 243 mg del intermediario 4 como un sólido ceroso naranja. No hubo purificación adicional. ESI(MS) m/z = 285,2 [M+H]⁺

a) ter-butil 4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

2-(3-cloro-4-fluorofenil)oxirano (843 mg, 3,91 mmol) y ter-butil 3-(hidroximetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1 g, 3,91 mmol) se disolvieron en etanol (17 ml), luego se colocaron en un tubo sellado y se calentaron en el microondas a 140 °C durante 115 min y 150 °C durante 20 min. Conversión casi completa. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (120 g de SiO₂, 0 %-80 % de acetato de etilo en heptano). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para obtener 950 mg del producto deseado como un sólido ceroso incoloro. ESI(MS) m/z = 403,4 [M+H]⁺

b) ter-butil 3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato

ter-butil 4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (950 mg, 2,36 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (14,3 ml), la solución se transfirió a un matraz secado con llama, purgado con argón, y la solución se desgasificó adicionalmente con argón, posteriormente se agregó 2-(tributil-15-fosfaniliden)acetonitrilo

(1,14 g, 1,24 ml, 4,72 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó durante 5 h a 100 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/NaHCO₃ saturado, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, de 0 % a 70 % de EtOAc en heptano). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para obtener 340 mg del producto deseado como un aceite amarillo viscoso. ESI(MS) m/z = 385,3 [M+H]⁺

Intermediario 5

[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[(3S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]metanona ter-butil (S)-4-(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (0,151 g, 344 µmol) se combinó con HCl 4 M en dioxano (1,29 ml, 5,16 mmol) para obtener una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se concentró, se disolvió en 10 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto diana como un aceite incoloro (117 mg). ESI(MS) m/z = 339,1 [M+H]⁺

a) metil 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoato

Metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (849 mg, 2,86 mmol), 4-bromo-3-fluoro-1H-pirazol (350 mg, 2,12 mmol), (APhos)₂PdCl₂ (150 mg, 212 µmol) y K₂CO₃ (880 mg, 6,36 mmol) se dispersaron en 15 ml de dioxano y 4 ml de agua y se desgasificaron con argón. Luego se hizo reaccionar en el microondas (90 °C, 30 min) antes de verterla en NaHCO₃ saturado y extraerla en EtOAc dos veces, secarla en Na₂SO₄ y concentrarla al vacío. Luego el crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, de 0 % a 50 % de EtOAc en heptano). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para obtener 201 mg del producto deseado como un sólido amarillo. ESI(MS) m/z = 255,1 [M+H]⁺

b) ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico

A una solución de metil 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoato (326 mg, 1,28 mmol) en THF (10 ml) se agregó LiOH acuoso 1 M (3,84 ml, 3,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se acidificó con HCl

acuoso 1 M y se extrajo con 2-MeTHF dos veces, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener 304 mg del producto deseado como un sólido amarillo. ESI(MS) m/z = 241,1 [M+H]⁺

c) *ter-butil (S)-4-(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato*

ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (300 mg, 1,25 mmol), *ter-butil (S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato* (200 mg, 0,925 mmol) y HATU (527 mg, 1,39 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml). Se agregó DIPEA (359 mg, 2,77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado y la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron, se mezclaron con gel de sílice y se concentraron al vacío. Luego se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, de 0 % a 10 % de MeOH en DCM) y luego cromatografía en columna de fase inversa (HPLC preparativa, Método F). El producto se obtuvo como un sólido blanco (151 mg). ESI(MS) m/z = 437,3 [M-H]⁻

Intermediario 6

(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,6,7,8,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ol

ter-butil (3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (1 eq, 2,356 g) se mezcló con 27 ml de HCl 4 M en dioxano y 10 ml de dioxano y la suspensión verdosa resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, la mezcla se basificó con NaOH acuoso 4 M, y se extrajo dos veces en EtOAc, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se obtuvo como una espuma amarilla-blanca (1,75 g) y se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. ESI(MS) m/z = 287,1 [M+H]⁺

a) *ter-butil (3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato*

ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (1 eq, 1,52 g) y DIPEA (1,3 eq, 1,6 ml) se disolvieron en 25 ml de THF. Se agregó por goteo 2-bromo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etan-1-ona (1 eq, 1,77 g) en 5 ml de THF durante 10 min a temperatura

ambiente. Después de 20 h, el crudo se filtró y luego se adsorbió en sílice, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (dos veces 70 g, EtOAc en heptano de 0 % a 70 %). El producto se obtuvo como una espuma blanca-amarilla (2,356 g). ESI(MS) $m/z = 387,2$ $[M+H]^+$

Intermediario 7

2-fluoro-5-[rac-(9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]benzonitrilo ter-butil (9aS)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (0,294 g, 813 μmol , impuro) se disolvió en 0,5 ml de HCl 4 M en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, se concentró al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI(MS) $m/z = 262,2$ $[M+H]^+$

a) 2-fluoro-5-vinilbenzonitrilo

5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (500 mg, 2,5 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (402 mg, 3 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (102 mg, 125 μmol) y trietilamina (253 mg, 2,5 mmol) se dispersaron en 12 ml de etanol, se desgasificaron con argón y se hicieron reaccionar en el microondas (120 °C, 20 min). La mezcla luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío antes de purificarla mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EtOAc en heptano de 0 % a 50 %). El producto se obtuvo como un sólido blanco (312 mg). Producto confirmado por $^1\text{H-NMR}$.

b) 2-fluoro-5-(oxiran-2-il)benzonitrilo

2-fluoro-5-vinilbenzonitrilo (0,15 g, 1,02 mmol) se dispersó en 2 ml de agua y 1 ml de dioxano en agitación intensa. NBS (218 mg, 1,22 mmol) se disolvió en 2 ml de agua y 1 ml de dioxano y se agregó a la mezcla por goteo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó por goteo NaOH acuoso 4 M (765 μL , 3,06 mmol). Después de una hora, la mezcla de reacción se vertió en 15 ml de NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y luego salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La molécula diana se obtuvo como un aceite amarillo (153 mg) y se usó directamente para la siguiente etapa. Producto

confirmado por $^1\text{H-NMR}$.

c) *ter-butil* (3*R*)-4-(2-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

2-fluoro-5-(oxiran-2-il)benzonitrilo (153 mg, 938 μmol) y *ter-butil* (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (223 mg, 1,03 mmol) se disolvieron en MeOH (4 ml) y se hicieron reaccionar en el microondas (60 min, 120 °C). Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, MeOH en DCM de 0 % a 10 %) para obtener 264 mg del compuesto diana como un aceite amarillo. ESI(MS) m/z = 380,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

d) *ter-butil* (9*aR*)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-carboxilato

ter-butil (3*S*)-4-(2-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (0,260 g, 685 μmol) y (cianometil)tributilfosforano (331 mg, 1,37 mmol) se disolvieron en tolueno seco (5 ml), se desgasificaron con argón y luego se hicieron reaccionar a 100 °C durante 2 h. La solución luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El producto deseado se obtuvo como un aceite marrón claro junto con óxido de tributilfosfina residual (301 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI(MS) m/z = 362,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 8

(3*R*,9*aS*)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,6,7,8,9,9*a*-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ol

ter-butil (7*R*,9*aR*)-7-hidroxi-7-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato (150 mg, 0,372 mmol) se mezcló con 6 ml de HCl 4 M en dioxano y 5 ml de dioxano y se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se concentró al vacío, se basificó con NaOH acuoso 4 M, se diluyó con salmuera y se extrajo en exceso de EtOAc y luego 2-MeTHF. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se obtuvo como un aceite naranja impuro (165 mg). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI(MS) m/z = 304,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

a) *2-bromo-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)etan-1-ona*

1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etan-1-ona (224 mg, 1,19 mmol), bromo (61 μ L, 1,19 mmol) y ácido acético (1,2 ml) se mezclaron en un tubo de presión y se hicieron reaccionar a 75 °C durante una hora, tras lo cual la solución roja se volvió una suspensión amarilla. Se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, EtOAc en heptano de 0 % a 40 %). El compuesto diana se aisló como un sólido blanco (240 mg). ESI(MS) m/z = 270,0 $[M+H]^+$

b) *ter-butil (7R,9aR)-7-hidroxi-7-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato*

ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (97 mg, 0,45 mmol) y DIPEA (97 μ L, 0,55 mmol) se disolvieron en 2 ml de THF y se enfriaron hasta 0 °C. 2-bromo-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)etan-1-ona (114 mg, 0,425 mmol) en 1,5 ml de THF se agregó por goteo durante 10 min. Después de 30 min, la solución se calentó hasta temperatura ambiente y después de 4 h, se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc. La fase acuosa se secó en Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, EtOAc en heptano de 0 % a 70 %). El producto se obtuvo como un sólido blanco (150 mg). ESI(MS) m/z = 404,2 $[M+H]^+$

Intermediario 9

(3S,9aS)-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-4,6,7,8,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ol

Síntesis de acuerdo con el intermediario 8. ESI(MS) m/z = 304,2 $[M+H]^+$

a) *ter-butil (3S,9aS)-3-hidroxi-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato*

2-cloro-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etan-1-ona (473 mg, 2,12 mmol), ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (503 mg, 2,33 mmol) y DIPEA (480 μ L, 2,75 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF seco y se agitaron a 50 °C durante la noche y luego a 60 °C durante 24 h. Posteriormente, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío de nuevo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EtOAc en heptano de 0 % a

80 %). El compuesto diana se obtuvo como un sólido blancuzco (437 mg). ESI(MS) m/z = 404,2 $[M+H]^+$

Intermediario 10

Clorhidrato de (3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-4,6,7,8,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ol

Síntesis de acuerdo con el intermediario 8, a partir de 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ona (500 mg, 2,13 mmol) y ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (506 mg, 2,34 mmol). El intermediario 10 se obtuvo como un sólido azul claro (596 mg, 1,94 mmol). ESI(MS) m/z = 271,2 $[M+H]^+$

Intermediario 11

(3S,9aS)-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

ter-butil (9aS)-3-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (266 mg, alrededor de 50 % de pureza, 0,34 mmol) se disolvió en 1,5 ml de dioxano y 3 ml de HCl 4 M en dioxano y se agitó a temperatura ambiente. Después de 90 min, la mezcla roja se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (HPLC preparativa, Método E). El diastereómero deseado se obtuvo como un sólido blanco (50 mg). ESI(MS) m/z = 289,2 $[M+H]^+$

a) 3-(trifluorometil)-6-vinilpiridazina

Síntesis de acuerdo con el intermediario 7 a), a partir de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (800 mg, 4,38 mmol). ESI(MS) m/z = 175,0 $[M+H]^+$

b) 3-(oxiran-2-il)-6-(trifluorometil)piridazina

3-(trifluorometil)-6-vinilpiridazina (592 mg, 3,4 mmol) se dispersó en 6 ml de dioxano y 6 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C. NBS (726 mg, 4,08 mmol) disuelta en 6 ml de dioxano y 12 ml de agua se agregó por goteo durante 15 min y el matraz se calentó hasta temperatura ambiente y 2 h después, se enfrió hasta 0 °C de nuevo y se agregó por goteo NaOH (2,55 ml de una solución acuosa 4 M, 10,2 mmol) y después de 30 min, se calentó hasta temperatura ambiente. Después de otros 30 min, la mezcla se diluyó con solución de NaHCO_3 acuoso saturado que contenía NaCl adicional y se extrajo tres veces en EtOAc antes de secarse en Na_2SO_4 , filtrarse y concentrarse al vacío. El crudo se

purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EtOAc en heptano, de 0 % a 50 %) para obtener 272 mg del producto como un sólido marrón claro. ESI(MS) m/z = 191,0 $[M+H]^+$

c) *ter-butil (3S)-4-(2-hidroxi-2-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato*

Síntesis de acuerdo con el intermediario 7 c). ESI(MS) m/z = 407,2 $[M+H]^+$

d) *ter-butil (9aS)-3-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato*

Síntesis de acuerdo con el intermediario 7 d). ESI(MS) m/z = 389,2 $[M+H]^+$

Intermediario 12

3-[(3R,9aS)-3-hidroxi-4,6,7,8,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-piridin-2-ona

ter-butil (3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (527 mg, 70 % de pureza, 0,88 mmol) se mezcló con 1,6 ml de dioxano y 4,4 ml de HCl 4 M en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se concentró al vacío, se basificó con NaOH acuoso 4 M, se diluyó con salmuera y se extrajo en exceso de EtOAc, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Luego se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (HPLC preparativa, Método E). El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro (22,3 mg). ESI(MS) m/z = 320,1 $[M+H]^+$

a) *ter-butil (3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato*

Síntesis de acuerdo con el intermediario 8 b), a partir de 3-(2-bromoacetil)-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (400 mg, 1,41 mmol) y *ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato* (335 mg, 1,55 mmol). ESI(MS) m/z = 420,3 $[M+H]^+$

Intermediario 13**Ácido 2-cloro-3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico**

- i) En un vial para microondas, metil 3-bromo-2-clorobenzoato (400 mg, 1,6 mmol), 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,4 mmol) y K_3PO_4 (4,81 ml de una solución acuosa 1 M, 4,81 mmol) en THF (3,2 ml) se desgasificaron con argón. Se agregó XPhos-Pd-G2 (126 mg, 160 μ mol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 35-90 % en 40 min) para obtener el producto deseado como un sólido ceroso naranja (122 mg, 30 %). ESI(MS) m/z = 251,2 $[M+H]^+$
- ii) A una solución de metil 2-cloro-3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato (167 mg, 666 μ mol) en THF (3,5 ml) se agregó una solución acuosa de LiOH 1 M (1,33 ml, 1,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 22 °C durante la noche. Luego se acidificó con HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto se obtuvo como un aceite viscoso naranja (142 mg, 90 %). ESI(MS) m/z = 237,2 $[M+H]^+$

Intermediario 14**Ácido 2-cloro-3-(4-metil-3-piridil)benzoico**

- i) En un vial para microondas, metil 3-bromo-2-clorobenzoato (200 mg, 802 μ mol), ácido (4-metilpiridin-3-il)borónico (137 mg, 1 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2,4 mmol) se mezclaron con dioxano (6 ml) y se desgasificaron con argón. Se agregó $(A^{ta}Phos)_2PdCl_2$ (56,8 mg, 80,2 μ mol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 15 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 30-90 % en 30 min) para obtener el producto deseado como un sólido ceroso amarillo (105 mg, 50 %). ESI(MS) m/z = 262,2 $[M+H]^+$
- ii) A una solución de metil 2-cloro-3-(4-metilpiridin-3-il)benzoato (120 mg, 459 μ mol) en THF (2,5 ml) se agregó una solución acuosa de LiOH 1 M (923 μ L, 923 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a 22 °C durante la noche. Se agregaron 3 ml de tolueno y la mezcla se concentró al vacío. No se calculó ningún rendimiento y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI(MS) m/z = 248,1 $[M+H]^+$

Intermediario 15**Ácido 2-cloro-3-(3-metil-4-piridil)benzoico**

Síntesis de acuerdo con el intermediario 14. ESI(MS) m/z = 248,1 $[M+H]^+$

Intermediario 16

Ácido 2-cloro-3-(piridazin-4-il)benzoico

Síntesis de acuerdo con el intermediario 14. ESI(MS) $m/z = 235,2$ $[M+H]^+$

Intermediario 17

Ácido 2-cloro-3-(piridin-2-il)benzoico

i) En un vial para microondas, metil 3-bromo-2-clorobenzoato (200 mg, 802 μmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (329 mg, 1,6 mmol), Cs_2CO_3 (522 mg, 1,6 mmol) y cloruro de cobre (I) (79,4 mg, 802 μmol) se disolvieron en DMF (8,02 ml) y se desgasificaron con argón. Se agregó XPhos Pd G2 (44,2 mg, 56,1 μmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 h antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 30-90 % en 30 min) para obtener el producto deseado como un sólido ceroso amarillo claro (35 mg, 18 %). ESI(MS) $m/z = 248,2$ $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) $m/z = 234,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 18

Ácido 2-cloro-3-(piridazin-3-il)benzoico

i) En un vial para microondas, metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (215 mg, 725 μmol), clorhidrato de 3-cloropiridazina (230 mg, 1,52 mmol) y K_2CO_3 (411 mg, 2,97 mmol) se mezclaron con dioxano (4,5 ml) y se desgasificaron con argón. Se agregó $(\text{A-taPhos})_2\text{PdCl}_2$ (51,3 mg, 72,5 μmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 80 min antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 30-100 % en 30 min) para obtener el producto deseado como un sólido ceroso amarillo claro (24 mg, 13 %). ESI(MS) $m/z = 249,1$ $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) $m/z = 235,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 19

Ácido 2-cloro-3-(4-metilpiridazin-3-il)benzoico

i) En un vial para microondas, metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (219 mg, 739 μmol), 3-cloro-4-metilpiridazina (95 mg, 739 μmol) y K_2CO_3 (204 mg, 1,48 mmol) se mezclaron con tolueno (2,1 ml) y agua (0,23 ml) y se desgasificaron con argón. Se agregó $(\text{A-taPhos})_2\text{PdCl}_2$ (52,3 mg, 73,9 μmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante 30 min antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 30-100 % en 35 min) para obtener el producto

deseado como un sólido ceroso amarillo (30 mg, 16 %). ESI(MS) $m/z = 263,2$ $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) $m/z = 249,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 20

Ácido 2-cloro-3-(5-metilpirimidin-4-il)benzoico

i) Un vial para microondas se cargó con metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (200 mg, 674 μmol), 4-cloro-5-metilpirimidina (104 mg, 809 μmol) y K_2CO_3 (186 mg, 1,35 mmol), tolueno (2,25 ml) y se desgasificó con argón. Se agregó $(A^{\text{ta}}\text{Phos})_2\text{PdCl}_2$ (47,8 mg, 67,4 μmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , DCM, 0-10 % de MeOH), lo que dio como resultado un producto no completamente puro. La repurificación con gradiente de heptano/EtOAc 0-60 % condujo al producto deseado como un aceite amarillo (130 mg, 73 %). ESI(MS) $m/z = 263,2$ $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13. ESI(MS) $m/z = 249,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 21

Ácido 2-cloro-3-(1H-imidazol-4-il)benzoico

i) En un vial para microondas, metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (300 mg, 1,01 mmol), 4-yodo-1H-imidazol (196 mg, 1,01 mmol) y K_2CO_3 (2,53 ml, 3,03 mmol) se mezclaron con dioxano (7,5 ml) y agua (2,5 ml) y se desgasificaron con argón. Se agregó $(\text{A}^{\text{Phos}})_2\text{PdCl}_2$ (71,6 mg, 101 μmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 115 °C durante 30 min antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , DCM/MeOH 0-10 % en 35 min) y luego cromatografía en columna de fase inversa para obtener el producto deseado como un sólido blanco (60,1 mg, 25 %). ESI(MS) $m/z = 237,2$ $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13. ESI(MS) $m/z = 223,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 22

Ácido 2-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)benzoico

i) De acuerdo con el intermediario 19 i). ESI(MS) $m/z = 262,2$ $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) $m/z = 248,2$ $[M+H]^+$

Intermediario 23

Ácido 2-cloro-3-(1H-pirazol-4-il)benzoico

i) En un vial para microondas, metil 3-bromo-2-clorobenzoato (300 mg, 1,2 mmol), 4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (350 mg, 1,8 mmol) y K_2CO_3 (3,01 ml, 3,61 mmol) se mezclaron con dioxano (9 ml) y agua (3 ml) y se desgasificaron con argón. Se agregó $(A\text{Phos})_2PdCl_2$ (85,1 mg, 120 μmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 115 °C durante 30 min antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , DCM/MeOH 0-8 % en 35 min) y luego cromatografía en columna de fase inversa para obtener el producto deseado como un sólido blanco (34 mg, 12 %). ESI(MS) $m/z = 237,2 [M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) $m/z = 223,1 [M+H]^+$

Intermediario 24

Ácido 2-cloro-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzoico

i) En un vial para microondas, metil 2-cloro-3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato (como se describe en el intermediario 13 i), 70 mg, 279 μmol) y Cs_2CO_3 (136 mg, 419 μmol) se disolvieron en DMF (2 ml), se trataron con yoduro de metilo (198 mg, 1,4 mmol) y luego se hicieron reaccionar a 100 °C durante 15 min. La reacción se diluyó posteriormente con solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 0-100 %) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (23 mg, 31 %). ESI(MS) $m/z = 265,2 [M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) $m/z = 251,2 [M+H]^+$

Intermediario 25

Ácido 2-cloro-3-(3-metilisoxazol-4-il)benzoico

i) En un vial para microondas, metil 3-bromo-2-clorobenzoato (200 mg, 802 μmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (251 mg, 1,2 mmol) y K_3PO_4 (1,6 ml de una solución acuosa 1 M, 1,6 mmol) se mezclaron con THF (1,6 ml) y se desgasificaron con argón. Se agregó XPhos-Pd-G2 (44,2 mg, 56,1 μmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 h antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 0-40 % en 35 min) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (171 mg, 85 %). ESI(MS) $m/z = 252,1 [M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13 ii). ESI(MS) $m/z = 238,1 [M+H]^+$

Intermediario 26

Ácido 2-cloro-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)benzoico

i) En un vial de presión, metil 3-bromo-2-clorobenzoato (250 mg, 1 mmol), 2-oxa-6-

azaespiro[3.3]heptano (199 mg, 2 mmol), K_3PO_4 (425 mg, 2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91,8 mg, 100 μ mol) y DavePhos (59,2 mg, 150 μ mol) se mezclaron con tolueno (4 ml) y luego se desgasificaron con argón. Luego se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 h antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 0-45 %) para obtener el producto deseado como un aceite rojo oscuro (210 mg, 78 %). ESI(MS) m/z = 268,3 $[M+H]^+$

ii) A una solución de metil 2-cloro-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)benzoato (210 mg, 784 μ mol) en THF (5 ml) se agregó una solución acuosa de LiOH 1 M (1,57 ml, 1,57 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 22 °C durante la noche y luego a 50 °C durante 4 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro, 233 mg (94 %, 80 % de pureza). Se usó directamente en la siguiente etapa. ESI(MS) m/z = 254,2 $[M+H]^+$

Intermediario 27

Ácido 2-cloro-3-morfolinobenzoico

i) De acuerdo con el intermediario 26, i). ESI(MS) m/z = 256,2 $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 26, ii). ESI(MS) m/z = 242,2 $[M+H]^+$

Intermediario 28

Ácido 2-cloro-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoico

La escisión del éster se realizó de acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) m/z = 224,1 $[M+H]^+$

a) metil 2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato

Metil 3-bromo-2-clorobenzoato (800 mg, 3,21 mmol), $PdCl_2(DPPF)$ (262 mg, 321 μ mol) y yoduro de cobre (I) (30,5 mg, 160 μ mol) se disolvieron en DMF seco (2 ml), tras lo cual se agregó dietilamina (11,7 g, 160 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y después de la adición de etniltrimetilsilano (472 mg, 4,81 mmol), se hizo reaccionar a 120 °C durante 30 min en irradiación de microondas. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 0-20 %) para obtener el producto deseado como un líquido amarillo (580 mg, 68 %). Producto confirmado por 1H -NMR.

b) metil 2-cloro-3-etinilbenzoato

Metil 2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato (270 mg, 1,01 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y Metilo (4 ml), tras lo cual se agregó carbonato de potasio (559 mg, 4,05 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego el carbonato de potasio residual se eliminó mediante filtración y el solvente se eliminó a presión reducida. El crudo sólido rojo claro (200 mg, 100 %) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI(MS) m/z = 195,0 $[M+H]^+$

c) metil 2-cloro-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato

En un vial para microondas, yoduro de cobre (I) (9,79 mg, 51,4 μ mol), metil 2-cloro-3-etinilbenzoato (200 mg, 1,03 mmol) y azidotrimetilsilano (317 mg, 2,57 mmol) se suspendieron en DMF (3,6 ml) y MeOH (0,6 ml). La mezcla se desgasificó con argón y luego se agitó a 100 °C durante 7 h antes de concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 10-70 %) para obtener el producto deseado como un sólido amarillo claro (185 mg, 76 %). ESI(MS) m/z = 238,2 $[M+H]^+$

Intermediario 29

Ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico

i) De acuerdo con el intermediario 21, i). ESI(MS) m/z = 255,2 $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) m/z = 241,1 $[M+H]^+$

Intermediario 30

Ácido 2-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

i) En un vial para microondas, metil 3-bromo-2-clorobenzoato (150 mg, 601 μ mol), ácido (2-metoxifenil)borónico (119 mg, 782 μ mol) y K_3PO_4 (255 mg, 1,2 mmol) en THF (1,2 ml) se desgasificaron con argón. Se agregó XPhos-Pd-G2 (23,7 mg, 30,1 μ mol) y la mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 35 min antes de diluirla con agua, extraerla en EtOAc, secarla y concentrarla al vacío y purificarla mediante cromatografía flash (SiO_2 , heptano/EtOAc 0-30 %) para obtener el producto deseado como un aceite marrón (131 mg, 79 %). ESI(MS) m/z = 277,1 $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 13, ii). ESI(MS) m/z = 263,1 $[M+H]^+$

Intermediario 31**2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzoato de litio**

i) En un tubo sellado, metil 3-bromo-2-clorobenzoato (CAS RN 871224-19-0, 0,1 g, 0,401 mmol), carbonato de cesio (0,261 g, 0,802 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,037 g, 0,040 mmol) y Xantphos (23,2 mg, 40,1 μmol) se mezclaron en dioxano (1 ml). La mezcla se desgasificó con argón, luego se agregó azetidin-3-ol (CAS RN 45347-82-8, 0,059 g, 0,802 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc en heptano, de 0 % a 50 %) para obtener metil 2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzoato (0,034 g, 35 %) como un aceite viscoso naranja; MS (ESI): $m/z = 242,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ii) A una solución de metil 2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzoato (0,035 g, 0,145 mmol) en THF (0,35 ml) se agregó una solución acuosa de LiOH 1 M (0,29 ml, 290 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró en diisopropiléter, se filtró y se secó adicionalmente a alto vacío para obtener el compuesto del título crudo (0,032 g, 82 %) como un sólido marrón claro como sal de litio; MS (ESI): $m/z = 228,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 32**Ácido 2-cloro-3-(oxazol-5-il)benzoico**

i) Metil 3-bromo-2-clorobenzoato (300 mg, 1,2 mmol), oxazol (166 mg, 2,4), acetato de paladio (13,5 mg, 0,06 mmol), carbonato de potasio (500 mg, 3,61 mmol), ácido pivalico (49 mg, 0,48 mmol) y di-ter-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (58 mg, 0,12 mmol) se dispersaron en 6,6 ml de DMA, se desgasificaron con argón y se hicieron reaccionar durante 15 horas a 110 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/heptano de 0 % a 50 %). El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro (89 mg, alrededor de 75 % de pureza, 23 % de rendimiento). MS (ESI): $m/z = 238,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 14, ii). ESI(MS) $m/z = 224,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 33

Ácido 2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico

i) De acuerdo con el intermediario 21 i), a partir de 4-bromo-3-fluoro-1H-pirazol y metil 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato, de lo que se obtuvo metil 2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoato como un sólido amarillo, 49 %. MS (ESI): $m/z = 239,1$ $[M+H]^+$

ii) De acuerdo con el intermediario 14 ii). MS (ESI): $m/z = 225,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 34

Ácido 2-cloro-3-(3-ciano-1H-pirazol-4-il)benzoico

i) De acuerdo con el intermediario 21 i), a partir de 4-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo y metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato, de lo que se obtuvo metil 2-cloro-3-(3-ciano-1H-pirazol-4-il)benzoato como un sólido rojo. $m/z = 260,1$ $[M-H]^-$

ii) De acuerdo con el intermediario 14 ii). $m/z = 246,1$ $[M-H]^-$

Intermediario 35A/35B

[(3R,9aS)-3-(2-benciloxi-5-cloro-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona y *[(3S,9aS)-3-(2-benciloxi-5-cloro-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona*

((3S)-4-(2-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (197 mg, 361 μ mol) y 2-(tributil-15-fosfaniliden)acetonitrilo (174 mg, 721 μ mol) se disolvieron en 2,5 ml de tolueno seco, se desgasificaron y se calentaron hasta 110 °C. Después de 5 h, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EA en heptano). Ambos diastereómeros podrían separarse.

El **intermediario 35A** (primer diastereómero de elución) se obtuvo como un aceite marrón (44,7 mg, 23,5 %) ESI(MS) $m/z = 528,2$ $[M+H]^+$

El **intermediario 35B** (segundo diastereómero de elución) se obtuvo como un aceite marrón (31,6 mg, 16,6 %) ESI(MS) $m/z = 528,2$ $[M+H]^+$

a) *2-(benciloxi)-3-bromo-5-cloropiridina*

3-bromo-5-cloropiridin-2(1H)-ona (600 mg, 2,88 mmol), carbonato de plata (1,06 g, 3,84 mmol) y bromuro de bencilo (591 mg, 3,45 mmol) se pesaron en la oscuridad en un

matraz de fondo redondo envuelto en aluminio, se mezclaron con 5 ml de tolueno y se hicieron reaccionar a 50 °C. Después de 28 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con solución de bicarbonato acuoso saturado y luego agua dos veces. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EtOAc/heptano de 0 % a 50 %) y el compuesto diana se aisló como un sólido blanco (895 mg, 95 %). MS (ESI): m/z = 300,0 [M+H]⁺.

b) 2-(benciloxi)-5-cloro-3-vinilpiridina

2-(benciloxi)-3-bromo-5-cloropiridina (595 mg, 1,99 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (320 mg, 2,39 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (82 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (202 mg, 1,99 mmol) se dispersaron en 15 ml de EtOH y se desgasificaron con argón. Se hizo reaccionar en el microondas (120 °C, 20 min) y luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó en Na₂SO₄, se filtró, se adsorbió en sílice y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EtOAc/heptano de 0 % a 10 %). El producto se aisló como un aceite incoloro que se convirtió en un sólido blanco tras reposar (443 mg, 91 %). MS (ESI): m/z = 246,1 [M+H]⁺.

c) 2-(benciloxi)-5-cloro-3-(oxiran-2-il)piridina

De acuerdo con el intermediario 7, etapa b). MS (ESI): m/z = 262,1 [M+H]⁺.

d) ((3S)-4-(2-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona

2-(benciloxi)-5-cloro-3-(oxiran-2-il)piridina (365 mg, 1,39 mmol) y (S)-(2-cloro-3-metoxifenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (**intermediario 1S**, 437 mg, 1,53 mmol) se disolvieron en 2,5 ml de THF y 2,5 ml de EtOH y se hicieron reaccionar en el microondas (120 °C, 70 min) y luego de nuevo (130 °C, 30 min). Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). ((3S)-4-(2-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona se aisló como un aceite amarillo (197 mg, 26 %). ESI(MS) m/z = 546,2 [M+H]⁺

Intermediario 36**2-(3-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)oxirano**

3-vinilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno (170 mg, 1,31 mmol) se disolvió en 2,4 ml de DCM. Se agregaron metiltioxorenio (3,2 mg, 0,013 mmol) y 1H-pirazol (10,7 mg, 0,157 mmol). La solución violeta se enfrió hasta 0 °C y tras la adición de peróxido de hidrógeno (225 uL de una solución acuosa al 35 %, 2,61 mmol) la solución se volvió amarilla. Se agitó vigorosamente durante 60 min. Se agregaron unos pocos granos de dióxido de manganeso y, después de que no se observara más burbujeo, la mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato acuoso saturado y se extrajo en DCM dos veces. Luego se secó en Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EtOAc/heptano de 0 % a 10 %). El producto se aisló como un aceite incoloro (132 mg, 69 %). Estructura confirmada por 1H-NMR.

Intermediario 37**4,5-dicloro-2-(oxiran-2-il)piridina**

De acuerdo con el intermediario 7, etapa b), a partir de 4,5-dicloro-2-vinilpiridina ESI(MS): m/z = 190,0 [M+H]⁺

a) 4,5-dicloro-2-vinilpiridina

2-bromo-4,5-dicloropiridina (500 mg, 2,2 mmol), trifluoroborato de vinilo potásico (1,2 eq, 354 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano (0,05 eq, 90 mg) y TEA (307 uL, 2,2 mol) se dispersaron en 12 ml de etanol en un vial para microondas grande. La mezcla se desgasificó con argón y se calentó en el microondas (120 °C, 20 min). Luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EA en heptano de 0 % a 50 %). El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro (278 mg, 73 %). Estructura confirmada por ¹H-NMR.

Intermediario 38**Clorhidrato de (9aS)-3-(5-bromopiridin-2-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina**

Desprotección con Boc de ter-butil (9aS)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato realizada de acuerdo con el intermediario 7. ESI (MS): m/z = 300,0 [M+H]⁺.

a) *ter-butil (3S)-4-(2-(5-bromopiridin-2-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato*

5-bromo-2-(oxiran-2-il)piridina (44 mg, 0,22 mmol) y *ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato* (52 mg, 0,242 mmol) se disolvieron en 1,5 ml de MeOH y se hicieron reaccionar en el microondas (60 min, 120 °C). Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH/DCM de 0 % a 10 %). El producto se aisló como un aceite ligeramente amarillo (60 mg, 66 %). ESI (MS): $m/z = 418,2$ $[M+H]^+$

b) *ter-butil (9aS)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato*

ter-butil (3S)-4-(2-(5-bromopiridin-2-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (60 mg, 0,144 mmol) y (cianometil)tributylfosforano (69 mg, 0,288 mmol) se disolvieron en 1 ml de tolueno seco, la solución se desgasificó con argón y luego se calentó hasta 100 °C. Después de 2 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH/DCM de 0 % a 10 %). El producto se obtuvo como un aceite marrón (39 mg, alrededor de 30 % de pureza, 20 % de rendimiento) y se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. MS (ESI): $m/z = 398,2$ $[M+H]^+$

Intermediario 39

5-cloro-4-metil-2-(oxiran-2-il)piridina

De acuerdo con el intermediario 7, etapa b, a partir de 5-cloro-4-metil-2-vinil-piridina. MS (ESI): $m/z = 170,0$ $[M+H]^+$

a) *5-cloro-4-metil-2-vinil-piridina*

De acuerdo con el intermediario 7, etapa a, a partir de 2,5-dicloro-4-metilpiridina. MS (ESI): $m/z = 154,0$ $[M+H]^+$.

Intermediario 40

5-cloro-2-(oxiran-2-il)-4-(trifluorometil)piridina

De acuerdo con el intermediario 7, etapa b, a partir de *5-cloro-4-(trifluorometil)-2-vinilpiridina*. Estructura confirmada por 1H -NMR.

a) *5-cloro-4-(trifluorometil)-2-vinilpiridina*

De acuerdo con el intermediario 7, etapa a, a partir de 2,5-dicloro-4-(trifluorometil)piridina. Estructura confirmada por ¹H-NMR.

Intermediario 41

2-(oxiran-2-il)-4-(trifluorometoxi)piridina

De acuerdo con el intermediario 7, etapa b, a partir de *4-trifluorometoxi-2-vinilpiridina*. MS (ESI): m/z = 206,0 [M+H]⁺

a) *4-trifluorometoxi-2-vinilpiridina*

De acuerdo con el intermediario 7, etapa a, a partir de 2-cloro-4-(trifluorometoxi)piridina. MS (ESI): m/z = 190,0 [M+H]⁺.

Intermediario 42

5-fluoro-2-(oxiran-2-il)-4-(trifluorometil)piridina

De acuerdo con el intermediario 7, etapa b, a partir de *5-fluoro-4-(trifluorometil)-2-vinilpiridina*. Estructura confirmada por ¹H-NMR.

a) *5-fluoro-4-(trifluorometil)-2-vinilpiridina*

De acuerdo con el intermediario 7, etapa a, a partir de 2-cloro-5-fluoro-4-(trifluorometil)piridina. Estructura confirmada por ¹H-NMR.

Intermediario 43

5-cloro-4-(difluorometil)-2-(oxiran-2-il)piridina

De acuerdo con el intermediario 7, etapa b, a partir de 5-cloro-4-(difluorometil)-2-vinilpiridina MS (ESI): m/z = 206,0 [M+H]⁺

a) *5-cloro-4-(difluorometil)-2-vinilpiridina*

De acuerdo con el intermediario 7, etapa a, a partir de 2,5-dicloro-4-(difluorometil)piridina. Después de la cromatografía en columna de sílice, el solvente no se eliminó por completo debido a la sospecha de volatilidad del compuesto. MS (ESI): m/z = 189,9 [M+H]⁺

Intermediario 44

4-bromo-5-cloro-2-(oxiran-2-il)piridina

De acuerdo con el intermediario 7, etapa b, a partir de 4-bromo-5-cloro-2-vinilpiridina MS (ESI): $m/z = 236,0$ $[M+H]^+$

a) -bromo-5-cloro-2-vinilpiridina

De acuerdo con el intermediario 7, etapa a, a partir de 2,4-dibromo-5-cloropiridina. Después de la cromatografía en columna de sílice, el solvente no se eliminó por completo debido a la sospecha de volatilidad del compuesto. MS (ESI): $m/z = 219,9$ $[M+H]^+$

Intermediario 45

Ácido 2-fluoro-3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoico

De acuerdo con el intermediario 13, etapa ii), a partir de metil 2-fluoro-3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoato. MS (ESI): $m/z = 275,1$ $[M+H]^+$.

a) Metil 2-fluoro-3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoato

Metil 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (CAS 1638847-77-4, 292 mg con 75 % de pureza, 0,7 mmol), 4-bromo-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (168 mg, 0,78 mmol), bis(di-ter-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (55 mg, 0,078 mmol) y K_2CO_3 (324 mg, 2,35 mmol) se mezclaron con 4,5 ml de dioxano y 1,5 ml de agua, se desgasificaron con argón y se hicieron reaccionar en el microondas (115 °C, 30 min). Se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc dos veces, se secó en Na_2SO_4 , se filtró, se adsorbió en sílice, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, EtOAc/heptano de 0 % a 40 %). El producto deseado se aisló como un aceite amarillo (123 mg, 55 %). MS (ESI): $m/z = 289,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario 46

Ácido 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoico

De acuerdo con el intermediario 13, etapa ii), a partir de etil 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoato. MS (ESI): $m/z = 257,1$ $[M+H]^+$

a) Etil 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoato

De acuerdo con el intermediario 45, etapa b, a partir de etil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato. MS (ESI): $m/z = 285,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 47

2-cloro-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoato de litio

De acuerdo con el intermediario 13, etapa ii), a partir de metil 2-cloro-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoato. El compuesto diana no se extrajo en un solvente orgánico, pero la mezcla de reacción se liofilizó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 250,1$ $[M+H]^+$

a) Metil 2-cloro-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoato

Síntesis de acuerdo con el intermediario 21, etapa i), a partir de 4-bromopiridin-2(1H)-ona. MS (ESI): $m/z = 264,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 48

Ácido 2-cloro-3-(6-oxo-1H-piridin-3-il)benzoico

Metil 2-cloro-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoato (120 mg, 0,455 mmol) y LiOH monohidrato (57 mg, 1,37 mmol) se dispersaron en 1,4 ml de agua, 0,5 ml de MeOH y 3,9 ml de THF y se agitaron a 22 °C. 19 horas después, se acidificó con HCl acuoso 1 M y se diluyó con salmuera. Se concentró al vacío, se suspendió en EtOH, se agitó intensamente durante unos minutos y se filtró. El proceso se repitió dos veces y las soluciones filtradas combinadas se concentraron al vacío. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco junto con NaCl y LiCl residuales.

a) Metil 2-cloro-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoato

De acuerdo con el intermediario 21, etapa i), a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona. MS (ESI): $m/z = 264,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 49

2,2,2-trifluoroacetato de 5-cloro-3-((3R,9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-ol

ter-butil (3R,9aS)-3-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (29,2 mg, 63,5 μ mol) se disolvió en 1,5 ml de DCM. Se agregó TFA (50

uL) y la solución amarilla se agitó a RT. Después de 4 h, se agregó lentamente otra porción de TFA (1 ml). 3 h después, la mezcla se concentró al vacío, se volvió a disolver en tolueno y se concentró al vacío nuevamente para obtener un sólido marrón. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 270,2 [M+H]^+$.

a) *ter-butil (3S)-4-(2-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato*

Síntesis de acuerdo con el intermediario 35A/35B, etapa d, a partir de 2-(benciloxi)-5-cloro-3-(oxiran-2-il)piridina (ver el intermediario 35A/35B para la síntesis, 208 mg, 795 umol) y *ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato* (189 mg, 874 umol). Producto obtenido como un aceite amarillo, 181 mg (47,6 %). MS (ESI): $m/z = 478,3 [M+H]^+$

b) *ter-butil (3R,9aS)-3-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato*

ter-butil (3S)-4-(2-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (132 mg, 276 umol) se disolvió en 1,7 ml de tolueno seco. Se agregó 2-(tributil-1 λ 5-fosfaniliden)acetonitrilo (133 mg, 552 umol) en 0,3 ml de tolueno seco y la mezcla se calentó hasta 100 °C. Después de 5 h, se agregó otro (100 mg, 414 umol) de 2-(tributil-1 λ 5-fosfaniliden)acetonitrilo en 0,2 ml de tolueno seco. La solución se calentó hasta 110 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EA en heptano de 0 % a 90 %). El primer diastereómero de elución se usó en la siguiente etapa. Producto obtenido como un aceite amarillo, 29,2 mg (23 %). MS (ESI): $m/z = 460,3 [M+H]^+$

Intermediario 50

(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona

(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (intermediario 2, 1 eq, 74,6 mg), ácido 3-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoico (1,35 eq, 105 mg) y HATU (1,35 eq, 141 mg) se mezclaron con 2 ml de DMF seco y se enfriaron hasta 0 °C. Se agregó DIPEA (3 eq, 144 uL), tras lo cual se formó una solución amarilla. Después de 10 min, se calentó hasta RT. 3 h después, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua fría y luego solución de bicarbonato saturado y finalmente salmuera, se secó en

sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (10 g, EtOAc en heptano de 30 % a 80 %). El producto se obtuvo como un sólido blanco (102 mg, alrededor de 80 % de pureza, alrededor de 59 % de rendimiento).

También se obtuvo una fracción recuperada del residuo: 19 mg, alrededor de 80 % pura, alrededor de 11 % de rendimiento

Intermediario 51a

(3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)-4,6,7,8,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4] oxazin-3-ol
De acuerdo con el intermediario 52, etapa b, a partir de ter-butil (3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato. MS (ESI): $m/z = 303,2 [M+H]^+$.

a) ter-butil (3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato

Síntesis de acuerdo con el intermediario 52, etapa a, a partir de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona y ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato. MS (ESI): $m/z = 403,3 [M+H]^+$.

Intermediario 51b

(3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina
Síntesis de acuerdo con el intermediario 53, a partir de ter-butil (3R,9aS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato (producto de la etapa a, intermediario 51a). MS (ESI): $m/z = 287,2 [M+H]^+$.

Intermediario 52

(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona
Bis(pinacolato)diboro (327 mg, 1,29 mmol), [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(3-bromo-2-cloro-fenil)metanona (0,500 g, 992 μmol) y acetato de potasio (292 mg, 2,98 mmol) se dispersaron en dioxano (4 ml) y se desgasificaron. Luego se agregó complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (121 mg, 149 μmol). Se hizo reaccionar en el microondas (30 min, 100 °C). Luego se extrajo con EtOAc y agua. Las capas orgánicas

combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EtOAc/heptano de 0 % a 80 %). El producto se obtuvo como un aceite marrón (234 mg, alrededor de 72 % de pureza, 42 % de rendimiento) y se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. MS (ESI): $m/z = 551,3$ $[M-H]^-$.

a) ter-butil (3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato

ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (1 eq, 1,52 g) y base de Hunig (1,3 eq, 1,6 ml) se disolvieron en 25 ml de THF. Se agregó por goteo 2-bromo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etan-1-ona (1 eq, 1,77 g) en 5 ml de THF a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego el crudo se filtró, y la solución de licor madre amarilla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EtOAc/heptano de 0 % a 70 %). El producto se aisló como una espuma amarilla clara (2,3 g, 85 %). ESI (MS): $m/z = 387,1$ $[M+H]^+$

b) (3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,6,7,8,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ol

Se mezcló ter-butil (3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato (2,3 g, 5,95 mmol) con HCl 4M en dioxano (29,7 ml, 119 mmol) y dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla luego se diluyó en EtOAc, se basificó con NaOH 4 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se obtuvo como una espuma amarilla clara (1,7 g, alrededor de 80 % de pureza, 99 % de rendimiento) y se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. MS (ESI): $m/z = 287,1$ $[M+H]^+$

c) [(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(3-bromo-2-cloro-fenil)metanona

(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,6,7,8,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ol (1 g, 3,49 mmol), ácido 3-bromo-2-clorobenzoico (985 mg, 4,19 mmol) y HATU (1,59 g, 4,19 mmol) se combinaron con DMF (20 ml). Se agregó base de Hunig (1,35 g, 1,83 ml,

10,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora. Luego se extrajo con agua y EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EtOAc/heptano de 0 % a 100 %). El producto se aisló como un aceite amarillo (1,48 g, 84 %). ESI (MS): $m/z = 505,1 [M+H]^+$

Intermediario 53

(3R,9aS)-3-(4-bromo-3-clorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina ter-butil (3R,9aS)-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato (0,959 g, 2,14 mmol) se mezcló con trietilsilano (747 mg, 1,03 ml, 6,43 mmol) y DCM (11 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (7,33 g, 4,92 ml, 64,3 mmol) y la solución se calentó hasta 45 °C durante 2 horas. La solución amarilla cruda se concentró al vacío, se mezcló con agua/HCl 1 M y se lavó con dietiléter. La fase orgánica se volvió a extraer dos veces con HCl 0,5 M. Luego las fases acuosas combinadas se basificaron con NaOH 4 M, se complementaron con NaCl y se extrajeron en EtOAc dos veces. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite amarillo (0,643 g, 91 %). La relación diastereomérica es de alrededor de eq/ax 8:1 según se estima mediante NMR. ESI (MS): $m/z = 333,2 [M+H]^+$

a) ter-butil (3R,9aS)-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carboxilato

Síntesis de acuerdo con el intermediario 52, etapa a, a partir de 2-bromo-1-(4-bromo-3-clorofenil)etan-1-ona y ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato. MS (ESI): $m/z = 449,2 [M+H]^+$

Intermediario 54

Ácido 2-cloro-3-(3-oxopiperazin-1-il)benzoico

A una solución de metil 2-cloro-3-(3-oxopiperazin-1-il)benzoato (0,175 mg, 651 mmol) en THF (2 ml) se agregó LiOH 1M en H₂O (1,95 ml, 1,95 mmol) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro (100 mg, alrededor de 72 % de pureza, 60 % de rendimiento) y se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. MS (ESI): $m/z = 255,05 [M+H]^+$

a) metil 2-cloro-3-(3-oxopiperazin-1-il)benzoato

Una solución de metil 3-bromo-2-clorobenzoato (0,600 g, 2,4 mmol), piperazin-2-ona (265 mg, 2,65 mmol), carbonato de cesio (1,57 g, 4,81 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó con argón. Se agregaron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (54 mg, 240 μmol) y Xantphos (139 mg, 240 μmol), la reacción se desgasificó una vez más y la reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se filtró en Decalite y se concentró al vacío. El aceite amarillo luego se disolvió en EtOAc y se extrajo con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de Si-amina (MeOH/DCM de 0 % a 10 %). El producto se aisló como un aceite amarillo (175 mg, 27 %). ESI (MS): $m/z = 269,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 55

Ácido 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirrol-3-il)benzoico

Saponificación de acuerdo con el intermediario 54, a partir de metil 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirrol-3-il)benzoato. MS (ESI): $m/z = 245,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

a) metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

Borilación de acuerdo con el intermediario 52, a partir de metil 3-bromo-2-clorobenzoato. MS (ESI): $m/z = 297,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

b) metil 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirrol-3-il)benzoato

metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,203 g, 685 μmol), 4-bromo-1H-pirrol-2-carbonitrilo (129 mg, 753 μmol), carbonato de potasio (284 mg, 2,05 mmol) se combinaron con dioxano (5 ml) y agua (850 μL). La mezcla de reacción se desgasificó y se agregó bis(di-ter-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(II) (48,5 mg, 68,5 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas, y luego se extrajo con solución de NaHCO_3 saturado/EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH/DCM de 0 % a 10 %). El producto se aisló como un aceite amarillo (177 mg, 99 %). ESI (MS): $m/z = 259,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

Intermediario 56

Ácido 2-cloro-3-(2-ciano-1H-imidazol-5-il)benzoico

Saponificación de acuerdo con el intermediario 54, a partir de metil 2-cloro-3-(2-ciano-1H-imidazol-5-il)benzoato. MS (ESI): $m/z = 248,1$ $[M+H]^+$

a) metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

Borilación de acuerdo con el intermediario 52, a partir de metil 3-bromo-2-clorobenzoato. MS (ESI): $m/z = 297,2$ $[M+H]^+$

b) metil 2-cloro-3-(2-ciano-1H-imidazol-5-il)benzoato

Acoplamiento cruzado de acuerdo con el intermediario 55, etapa b, a partir de metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato y 5-bromo-1H-imidazol-2-carbonitrilo. MS (ESI): $m/z = 262,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 57

Ácido 2-cloro-3-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-il)benzoico

5-(3-bromo-2-cloro-fenil)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona (1 eq, 138 mg) se disolvió en 3 ml de THF seco a 0 °C, tras lo cual se agregó por goteo complejo de cloruro de isopropil magnesio y LiCl (1,1 eq, 425 μ L de una solución 1,3 M en THF), tras lo cual la solución se volvió naranja y luego roja oscura. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta RT. La transmetalación se controló mediante LCMS. Después de 20 min, se observó una transmetalación de alrededor de 30 % que no cambió 40 min después, por lo que se agregaron otros 400 μ L de complejo de cloruro de isopropil magnesio y LiCl, tras lo cual se formó precipitación. 20 min después, LCMS confirmó la transmetalación completa. A través de la suspensión, se burbujeó CO₂ gaseoso a través de un globo y, después de 5 min, se agregaron al matraz 5 ml más de THF seco para asegurar un buen burbujeo y agitación. Se diluyó con NaOH 1 N y se lavó con EtOAc dos veces. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M, se agregó un poco de NaCl y luego se extrajo en EtOAc dos veces. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se obtuvo como un sólido blancuzco (68 mg). MS (ESI): $m/z = 241,1$ $[M+H]^+$

a) 3-bromo-2-cloro-benzohidrazida

metil 3-bromo-2-clorobenzoato (1 eq, 500 mg) e hidrato de hidrazina (5 eq, 490 uL) se disolvieron en 15 ml de EtOH y se calentaron hasta 80 °C durante 2,5 días. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EtOAc en n-heptano de 40 % a 100 %). El producto se aisló como un sólido blanco (315 mg, 63 %). MS (ESI): $m/z = 251,0$ $[M+H]^+$

5-(3-bromo-2-cloro-fenil)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-ona

3-bromo-2-clorobenzohidrazida (1 eq, 271 mg) y TEA (1,4 eq, 212 uL) se dispersaron en 4 ml de THF seco a 0 °C y luego se agregó por goteo carbonildiimidazol (1,1 eq, 194 mg) en 2 ml de THF seco y la mezcla se calentó lentamente hasta RT, tras lo cual se formó una solución amarilla transparente. Aunque la reacción no se había completado por completo, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M, solución de bicarbonato saturado y luego salmuera antes de secarla en sulfato de sodio, filtrarla y concentrarla al vacío para obtener un sólido blanco cristalino brillante (236 mg, 79 %). MS (ESI): $m/z = 274,9$ $[M-H]^-$

Intermediario 58

Ácido 2-cloro-3-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-il)benzoico

5-(3-bromo-2-cloro-fenil)-3H-oxazol-2-ona (1 eq, 71 mg) se disolvió en 1,2 ml de THF seco con la ayuda de sonicación y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó por goteo complejo de cloruro de isopropil magnesio y LiCl (1,3 eq, 233 uL de una solución 1,3 M en THF), tras lo cual la mezcla se volvió oscura. 15 min después, se calentó lentamente hasta RT. Se había formado una mezcla roja-naranja. 30 min después de la adición, se observó una transmetalación de 8 % y se agregaron otros 120 uL de complejo de cloruro de isopropil magnesio y LiCl a 0 °C y la mezcla luego se calentó hasta RT. 30 min después, se observó una transmetalación de alrededor de 50 %. Aunque la transmetalación no estaba completa, se burbujeó CO₂ gaseoso (1 globo) a alrededor de 10 °C. Se agregaron otros 2 ml de THF seco y se burbujeó otro globo de CO₂ a RT en el sonicador. Se formó una suspensión amarillenta, se diluyó con alrededor de 0,5 M de NaOH y se lavó con dietiléter dos veces. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M y se trató con NaCl y luego se extrajo en EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto impuro se obtuvo como un sólido naranja (61 mg). MS (ESI): $m/z = 238,1$ $[M-H]^-$

a) 2-bromo-1-(3-bromo-2-cloro-fenil)etanona

1-(3-bromo-2-clorofenil)etan-1-ona (1 eq, 340 mg), NBS (1,05 eq, 272 mg) y pTsOH

monohidrato (0,11 eq, 30 mg) se mezclaron con 12 ml de DCM seco y se hicieron reaccionar en el microondas (90 °C, 80 min) y luego de nuevo (90 °C, 40 min). La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución de bicarbonato saturado, agua y luego salmuera. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer en DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un aceite amarillo crudo (460 mg). Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EtOAc en heptano 0-30 %). La diana se obtuvo como un aceite amarillo (429 mg, alrededor de 80 % puro, 75 % de rendimiento). Confirmado por $^1\text{H-NMR}$.

b) 3-(2-(3-bromo-2-cloro-fenil)-2-oxo-etil)thiazolidin-2,4-diona

2-bromo-1-(3-bromo-2-cloro-fenil)etanona (1 eq, 226 mg), thiazolidin-2,4-diona (1 eq, 68 mg), carbonato de potasio (1,05 eq, 84 mg) y TBAI (0,1 eq, 21 mg) se mezclaron con 3 ml de DMF y la solución amarilla se agitó a RT. Después de 20 min, la mezcla se había vuelto ligeramente naranja y después de 1 h, se había formado una suspensión naranja. Después de 70 min, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua helada (2x) y luego salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto deseado como un sólido rojo (249 mg, alrededor de 100 %). MS (ESI): $m/z = 346,1$ $[\text{M-H}]^-$

c) 5-(3-bromo-2-cloro-fenil)-3H-oxazol-2-ona

3-(2-(3-bromo-2-cloro-fenil)-2-oxo-etil)thiazolidin-2,4-diona (1 eq, 248 mg de alrededor de 80 % de pureza) y trietilamina (2,5 eq, 200 μL) se mezclaron con 2,8 ml de EtOH en un vial de presión y se calentaron hasta 80 °C en un baño de arena. Después de un tiempo de reacción de 15 h, se observó una conversión de 70 % (UV). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de cloruro de amonio semisaturado y luego salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío hasta obtener un sólido rojo/blanco (241 mg). El residuo se adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, EtOAc en n-heptano de 20 % a 60 %). El producto se aisló como un sólido blanco con también algunas partes rojas (123 mg, alrededor de 90 % de pureza, 71 % de rendimiento). MS (ESI): $m/z = 274,0$ $[\text{M+H}]^+$

Intermediario 59

Ácido 2-cloro-3-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoico

Saponificación de acuerdo con el intermediario 54, a partir de metil 2-cloro-3-(2-metil-6-oxo-1H-piridin-4-il)benzoato. MS (ESI): $m/z = 264,2$ $[M+H]^+$

a) metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

En un vial para microondas, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,3 eq, 1,32 g), metil 3-bromo-2-clorobenzoato (1 eq, 1 g), $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})$ (0,1 eq, 327 mg) y acetato de potasio (3 eq, 1,18 g) se dispersaron en 17 ml de dioxano y se desgasificaron. Se hizo reaccionar en el microondas (80 °C, 25 min). La mezcla se filtró en un embudo de extracción, se lavó con agua y luego salmuera, se volvió a extraer en algo de EtOAc, se secó en sulfato de sodio, se filtró, se adsorbió en sílice y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (70 g, EtOAc en n-heptano de 0 % a 10 %). El producto se aisló junto con tetrametiloxirano como un sólido blanco (1,41 g, impuro, 36 % de rendimiento). MS (ESI): $m/z = 297,2$ $[M+H]^+$

b) metil 2-cloro-3-(2-metil-6-oxo-1H-piridin-4-il)benzoato

4-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona (1 eq, 125 mg), metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (1,1 eq, 361 mg de alrededor de 60 % de pureza), $(\text{A}^{\text{Phos}})_2\text{PdCl}_2$ (0,1 eq, 47 mg) y carbonato de potasio (3 eq, 276 mg) se mezclaron con 3 ml de dioxano y 1 ml de agua y se desgasificaron con argón. Luego la mezcla se hizo reaccionar en el microondas (115 °C, 30 min) luego se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer y las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El producto se aisló como un sólido verde-blanco (206 mg, 112 %, impurezas). MS (ESI): $m/z = 278,2$ $[M+H]^+$

Intermediario 60

Ácido 2-cloro-3-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoico

metil 2-cloro-3-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)benzoato (1 eq, 106 mg) se mezcló con 4 ml de HCl acuoso 7,6 M y la mezcla incolora se calentó hasta 120 °C en un vial de presión y baño de arena. Después de 22 h, se observó monodesmetilación completa y dimetilación

parcial. Después de 30 h, la reacción estaba en alrededor de 80 % de conversión (UV), se enfrió hasta RT, los matraces se enjuagaron con algo de agua/MeCN y los solventes se evaporaron con la ayuda de tolueno hasta obtener un sólido blancuzco (56 mg, 58 %) MS (ESI): $m/z = 264,1$ $[M+H]^+$

a) metil 2-cloro-3-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)benzoato

metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (1 eq, 232 mg de alrededor de 60 % de pureza), 3-bromo-6-metoxi-2-metilpiridina (1,35 eq, 128 mg), complejo de Pd dppf y DCM (0,1 eq, 38 mg) y carbonato de potasio (3 eq, 195 mg) se suspendieron en 3 ml de dioxano y 1 ml de agua, se desgasificaron con argón y se hicieron reaccionar en el microondas (115 °C, 30 min). La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, EtOAc en n-heptano de 0 % a 50 %). El producto se eluyó a alrededor de 25 % de EtOAc parcialmente junto con impurezas y se aisló como un aceite amarillo claro (119 mg, 71 % de rendimiento combinado). MS (ESI): $m/z = 292,2$ $[M+H]^+$

Intermediario 61

Ácido 2-cloro-3-(4-oxo-1H-piridazin-5-il)benzoico

El ácido 3-(5-benciloxipiridazin-4-il)-2-cloro-benzoico crudo (1 eq, 45 mg) se disolvió en 2,5 ml de MeOH en un matraz de 25 ml. El matraz se purgó con argón/vacío tres veces. Se agregó paladio sobre carbón (0,1 eq, 14 mg) y el matraz se purgó con argón tres veces de nuevo. Se agregó un globo de hidrógeno y se purgó tres veces y luego se agitó a RT. Después de 100 min, se observó una conversión de alrededor de 60 % (mediante LC-UV). A la mañana siguiente se filtró en Celite y se concentró al vacío para obtener un sólido crudo verde (40 mg), que se usó sin purificación para la siguiente etapa. MS (ESI): $m/z = 251,1$ $[M+H]^+$

a) 4-benciloxi-5-cloro-piridazina

Se trabaja en la oscuridad. En un matraz envuelto en papel de aluminio, 5-cloropiridazin-4(1H)-ona (1 eq, 300 mg), bromuro de bencilo (1,2 eq, 330 μ L) y carbonato de plata (1,2 eq, 760 mg) se dispersaron en 5 ml de tolueno seco y se calentaron hasta 85 °C durante 30 min y luego hasta 50 °C durante 1 h. Luego se diluyó con salmuera semisaturada y se

extrajo en EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EtOAc en n-heptano de 30 % a 100 %). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (85 mg, 17 %). MS (ESI): $m/z = 221,1$ $[M+H]^+$

b) metil 3-(5-benciloxipiridazin-4-il)-2-cloro-benzoato

metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (1,05 eq, 122 mg de alrededor de 60 % de pureza), 4-benciloxi-5-cloro-piridazina (1 eq, 52 mg), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (0,1 eq, 19 mg) y carbonato de potasio (3 eq, 98 mg) se mezclaron con 2,4 ml de dioxano y 0,8 ml de agua, se desgasificaron y se hicieron reaccionar en el microondas (115 °C, 30 min). Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, EtOAc en n-heptano de 0 % a 80 %). El producto se obtuvo como un aceite naranja (47 mg, 34 %). MS (ESI): $m/z = 355,1$ $[M+H]^+$

c) ácido 3-(5-benciloxipiridazin-4-il)-2-cloro-benzoico

metil 3-(5-benciloxipiridazin-4-il)-2-cloro-benzoato (1 eq, 47 mg) se mezcló con 1,5 ml de HCl acuoso 7,6 M y se calentó hasta 120 °C en un baño de arena y vial de presión durante 16 h. Se enfrió hasta RT y se agregó acetonitrilo para obtener una solución homogénea y LCMS mostró hidrólisis de éster completa. Se concentró al vacío hasta obtener un aceite amarillo/naranja y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (45 mg, 100 %). MS (ESI): $m/z = 341,1$ $[M+H]^+$

Intermediario 62

Ácido 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirazol-3-il)benzoico

Saponificación de acuerdo con el intermediario 54, a partir de metil 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirazol-3-il)benzoato. MS (ESI): $m/z = 248,1$ $[M+H]^+$

a) 5-bromo-1H-pirazol-3-carboxamida

metil 5-bromo-1H-pirazol-3-carboxilato (1 eq, 140 mg) se disolvió en 3 ml de MeOH. Se agregó solución de hidróxido de amonio acuoso (10 eq, 1 ml de una solución al 25 %) y la solución se calentó hasta 60 °C. Después de 40 min, se observó alrededor de 20 % de

reesterificación al metiléster, pero no se observó formación de enlaces amida. Después de 1 h, la temperatura se elevó hasta 80 °C. 18 h después, se concentró al vacío para eliminar el exceso de amoníaco. Se obtuvo un sólido blanco (120 mg, 100 %). MS (ESI): $m/z = 251,1 [M+H]^+$

b) 5-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo

5-bromo-1H-pirazol-3-carboxamida (cruda, 1 eq, 120 mg) se disolvió en 3,5 ml de piridina y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó por goteo anhídrido trifluoroacético (4 eq, 360 μ L). El humo blanco emergió de inmediato. 40 min después, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de bicarbonato acuoso saturado dos veces y luego HCl 1 M dos veces, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío hasta obtener un sólido marrón claro (121 mg). Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (10 g, EtOAc en n-heptano de 0 % a 50 %). El producto se obtuvo como un sólido blanco (56 mg, 51 %) MS (ESI): $m/z = 172,0 [M+H]^+$

c) metil 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirazol-3-il)benzoato

5-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1 eq, 56 mg), metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (1,3 eq, 209 mg de alrededor de 60 % de pureza), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (0,1 eq, 26 mg) y carbonato de potasio (3 eq, 135 mg) se mezclaron con 1,8 ml de dioxano y 600 μ L de agua, se desgasificaron y se hicieron reaccionar en el microondas (30 min, 115 °C). Se agregaron otros 40 mg (0,3 eq) de metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato y una pizca de catalizador Pd, se desgasificaron y se hicieron reaccionar de nuevo (120 °C, 30 min). La reacción se enfrió hasta RT y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y luego salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Luego se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (10 g, EtOAc en n-heptano de 0 % a 50 %). El producto se aisló como un aceite naranja/amarillo (24 mg, 28 %). MS (ESI): $m/z = 262,2 [M+H]^+$

Intermediario 63

Bromhidrato de 3-((3R,9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

ter-butil (3R,9aS)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (0,160 g, 383 μ mol) se disolvió en AcOH (1,92 ml) y se agregó 33 % de HBr en AcOH (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego se concentró al vacío y se coevaporó dos veces con tolueno. Sin purificación adicional, el producto se obtuvo como un polvo marrón (182 mg, crudo, 100 %). MS (ESI): $m/z = 304,1 [M+H]^+$

a) 2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-vinilpiridina

3-bromo-2-metoxi-6-(trifluorometil)piridina (1 g, 3,91 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (628 mg, 4,69 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (159 mg, 195 μ mol) y trietilamina (395 mg, 544 μ L, 3,91 mmol) se dispersaron en etanol desgasificado (29,4 ml). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 130 °C durante 1 h en un tubo sellado. Luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio, se filtró, se adsorbió en sílice y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EA en heptano de 0 % a 15 %). Producto obtenido como un aceite incoloro, 610 mg, 77 %. MS (ESI): $m/z = 204,0 [M+H]^+$

b) 2-metoxi-3-(oxiran-2-il)-6-(trifluorometil)piridina

2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-vinilpiridina (0,61 g, 3 mmol) se dispersó en 70 ml de agua y 70 ml de dioxano. Se agregó por goteo 1-bromopirrolidin-2,5-diona (641 mg, 3,6 mmol) en 70 ml de agua y 70 ml de dioxano. Se agitó a RT durante 7 horas. De acuerdo con LCMS, se consumió todo el material de inicio y se formó bromohidrina. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó por goteo una solución de NaOH 4 M (2,25 ml). Se retiró el baño de hielo y la RM se agitó durante la noche a RT. LC-MS mostró reacción completa y formación del producto deseado. Se mezcló con solución de bicarbonato saturado y se extrajo en EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Producto obtenido como un aceite incoloro, 620 mg, 94 %. Se cumple $^1\text{H-NMR}$.

c) ter-butil (3S)-4-(2-hidroxi-2-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

2-metoxi-3-(oxiran-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (0,62 g, 2,83 mmol) y ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (673 mg, 3,11 mmol) se disolvieron en etanol (10,7 ml) y tetrahidrofurano (10,7 ml) y se calentaron hasta 130 °C durante la noche en un tubo sellado. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, MeOH en DCM de 0 % a 5 %). Producto obtenido como un aceite incoloro, 750 mg, 61 %. MS (ESI): $m/z = 436,2$ $[M+H]^+$

d) ter-butil (3R,9aS)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato

ter-butil (3S)-4-(2-hidroxi-2-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (0,75 g, 1,72 mmol) se disolvió en tolueno seco (12,5 ml). Se agregó 2-(tributil-l5-fosfaniliden)acetonitrilo (831 mg, 904 μ L, 3,44 mmol) en tolueno seco (12,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 105 °C. Se evaporó el tolueno y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, EA en heptano de 0 % a 50 %). Se aisló el primer diastereómero de elución (menos polar) y se espera que sea la conformación más activa y se usó en las siguientes etapas. El producto se obtuvo como un aceite marrón oscuro, 160 mg, 22 %. MS (ESI): $m/z = 418,2$ $[M+H]^+$

Intermediario 64

Ácido 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirrol-3-il)-5-fluorobenzoico

A una solución de metil 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirrol-3-il)-5-fluorobenzoato (1,2 g, 4,31 mmol) en THF (21,5 ml) se agregó por goteo una solución acuosa de hidróxido de litio 0,5M (11,2 ml, 5,6 mmol) y la reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se acidificó con HCl 1 M (pH = 2). Luego se extrajo dos veces con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un sólido naranja. MS (ESI): $m/z = 263,0$ $[M+H]^+$

a) metil 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

En un vial para MW, metil 3-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoato (4,0 g, 15 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,56 g, 17,9 mmol) y acetato de potasio (4,4 g, 44,9 mmol) se dispersaron en dioxano (59,6 ml) y se desgasificaron. Luego se agregó complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (1,83 g, 2,24 mmol). La suspensión roja se hizo reaccionar en la placa de

calentamiento (105 °C, 2 h). El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, de 0 % a 20 % de EtOAc en heptano en 40 min). Producto obtenido como un sólido blanco, 3,52 g, 75 %. Se cumple $^1\text{H-NMR}$.

b) metil 2-cloro-3-(5-ciano-1H-pirrol-3-il)-5-fluorobenzoato

metil 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (3,5 g, 9,12 mmol), 4-bromo-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1,72 g, 10 mmol), $(\text{APhos})_2\text{PdCl}_2$ (646 mg, 912 μmol) y K_2CO_3 (3,78 g, 27,4 mmol) se dispersaron en dioxano (50,8 ml) y agua (9,24 ml) y se desgasificaron con argón. Luego se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se vertió lentamente en NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El aceite naranja crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, DCM/MeOH de 0 a 10 % en 30 min). El producto se obtuvo como un sólido amarillo, 1,2 g, 47 %. MS (ESI): $m/z = 277,1$ $[\text{M-H}]^-$

Intermediario 65

Ácido 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico

La saponificación se llevó a cabo como se describe para el intermediario 64, a partir de metil 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoato (80 mg, 293 μmol). Producto obtenido como un sólido blanco, 20 mg, 26 %. MS (ESI): $m/z = 259,1$ $[\text{M+H}]^+$

a) metil 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoato

metil 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (732 mg, 2,33 mmol), 4-bromo-3-fluoro-1H-pirazol (320 mg, 1,94 mmol), $(\text{APhos})_2\text{PdCl}_2$ (137 mg, 194 μmol) y K_2CO_3 (804 mg, 5,82 mmol) se dispersaron en dioxano (9,57 ml) y agua (3,19 ml) y se desgasificaron con argón. (suspensión amarilla). Luego se calentó a 60 °C durante 30 min y a 110 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió lentamente en NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El aceite amarillo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-heptano y EtOAc de 0 a 70 % en 40 min) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro (80 mg, 15 %). MS (ESI): $m/z = 273,1$ $[\text{M+H}]^+$

Intermediario 66

Trifluoroacetato de 3-cloro-2-fluoro-5-((3R,9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)benzonitrilo

ter-butil (3R,9aS)-3-(3-cloro-5-ciano-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (0,160 g, 404 μ mol) se disolvió en DCM (8,79 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1,38 g, 928 μ L, 12,1 mmol) y la solución naranja se agitó a RT. La mezcla se concentró al vacío, se volvió a disolver en tolueno y se concentró al vacío nuevamente para obtener un aceite naranja. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (200 mg, 100 %). MS (ESI): m/z = 290,2 $[M+H]^+$

a) ter-butil (3S)-4-(2-(3-cloro-5-ciano-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

3-cloro-2-fluoro-5-(oxiran-2-il)benzonitrilo (1,3 g, 6,58 mmol) y ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (1,57 g, 7,24 mmol) se disolvieron en EtOH (15 ml) y THF (15 ml) y se calentaron hasta 130 °C durante la noche en un tubo sellado. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, MeOH en DCM de 0 % a 5 %). Producto obtenido como un aceite amarillo, 1,68 g, 62 %. MS (ESI): m/z = 414,3 $[M+H]^+$

b) ter-butil (3R,9aS)-3-(3-cloro-5-ciano-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato

ter-butil (3S)-4-(2-(3-cloro-5-ciano-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (1,68 g, 4,06 mmol) se disolvió en tolueno seco (29,4 ml). Se agregó por goteo 2-(tributil-1 β -fosfaniliden)acetronitrilo (1,96 g, 8,12 mmol) en tolueno seco (29,4 ml) y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante la noche. Se evaporó el tolueno y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EA en heptano de 0 % a 50 %). Los 2 diastereómeros salieron como una sola mancha y se recolectaron juntos. Producto obtenido como un aceite rojo (160 mg, 10 %). MS (ESI): m/z = 396,2 $[M+H]^+$

Intermediario 67

Bromhidrato de 5-((3R,9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-2-(trifluorometil)piridin-4(1H)-ona

ter-butil (3R,9aS)-3-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-

c)[1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (0,674 g, 1,61 μ mol) se disolvió en AcOH (8,07 ml) y se agregó 33 % de HBr en AcOH (28 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Luego se concentró al vacío y se coevaporó dos veces con tolueno. Usado sin purificación adicional, producto obtenido como una espuma marrón oscura (1 g, cruda, 100 %). MS (ESI): m/z = 304,1 $[M+H]^+$

a) 4-metoxi-2-(trifluorometil)-5-vinilpiridina

5-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)piridina (1,3 g, 5,08 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (816 mg, 6,09 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (207 mg, 254 μ mol, eq) y trietilamina (514 mg, 708 μ L, 5,08 mmol) se dispersaron en etanol desgasificado (38,2 ml). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 130 °C durante 1 h en un tubo sellado. Luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio, se filtró, se adsorbió en sílice y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EA en heptano de 0 % a 15 %). Producto obtenido como un aceite amarillo claro (838 mg, 81 %). MS (ESI): m/z = 204,0 $[M+H]^+$

b) 4-metoxi-5-(oxiran-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

4-metoxi-2-(trifluorometil)-5-vinilpiridina (0,838 g, 4,12 mmol) se dispersó en 8 ml de agua y 8 ml de dioxano. Se agregó por goteo 1-bromopirrolidin-2,5-diona (881 mg, 4,95 mmol) en 8 ml de agua y 8 ml de dioxano. Se agitó a RT durante 4 horas y luego se enfrió hasta 0 °C y se agregó por goteo una solución de NaOH 4 M. Se retiró el baño de hielo, la mezcla se agitó durante la noche a RT y se mezcló con solución de bicarbonato saturado y se extrajo en EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, EA en heptano de 0 % a 50 %). Producto obtenido como un aceite incoloro (554 mg, 61 %). MS (ESI): m/z = 220,1 $[M+H]^+$

c) ter-butil (3S)-4-(2-hidroxi-2-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

4-metoxi-5-(oxiran-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (0,550 g, 2,51 mmol) y ter-butil (S)-3-

(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (597 mg, 2,76 mmol) se disolvieron en etanol (9,51 ml) y tetrahidrofurano (9,51 ml) y se calentaron hasta 130 °C durante la noche en un tubo sellado. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g, MeOH en DCM de 0 % a 5 %). El producto se obtuvo como un aceite incoloro (1,05 g, 96 %). MS (ESI): $m/z = 436,3$ $[M+H]^+$

d) ter-butil (3R,9aS)-3-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato

ter-butil (3S)-4-(2-hidroxi-2-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (1,05 g, 2,41 mmol) se disolvió en tolueno seco (17,5 ml). Se agregó 2-(tributil-15-fosfaniliden)acetonitrilo (1,16 g, 4,82 mmol) en tolueno seco (17,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 100 °C. Se evaporó el tolueno y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g, EA en heptano de 0 % a 90 %). Rendimiento de 734 mg, 73 %, mezcla de ambos diastereómeros. MS (ESI): $m/z = 418,2$ $[M+H]^+$

Intermediario 68

Trifluoroacetato de (3S,9aS)-3-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

Desprotección con Boc como se describe para el ejemplo 66, a partir de ter-butil (3S,9aS)-3-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato (200 mg, 474 μ mol). El producto se obtuvo como un aceite naranja (274 mg, crudo, 100 %). MS (ESI): $m/z = 322,1$ $[M+H]^+$

a) 3-cloro-2-(trifluorometil)-6-vinilpiridina

Vinilación como se describe para el intermediario 67, etapa a, a partir de 3,6-dicloro-2-(trifluorometil)piridina (2 g, 9,26 mmol). El producto se obtuvo como un aceite incoloro (1,28 g, 67 %). MS (ESI): $m/z = 207,9$ $[M+H]^+$

b) 3-cloro-6-(oxiran-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

Epoxidación como se describe para el intermediario 67, etapa b, a partir de 3-cloro-2-(trifluorometil)-6-vinilpiridina (1,28 g, 6,17 mmol). El producto se obtuvo como un aceite

incoloro (0,5 g, 36 %). MS (ESI): $m/z = 224,2 [M+H]^+$

c) ter-butil (3S)-4-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

Reacción de 3-cloro-6-(oxiran-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (0,53 g, 2,37 mmol) y ter-butil (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (564 mg, 2,61 mmol) como se describe para el intermediario 66, etapa a. El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro (1,04 g, 99 %). MS (ESI): $m/z = 440,3 [M+H]^+$

d) ter-butil (3S,9aS)-3-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato

Cierre de anillo como se describe para el intermediario 66, etapa b, a partir de ter-butil (3S)-4-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato (1,05 g, 2,39 mmol). El producto se obtuvo como un aceite rojo (200 mg, 20 %). MS (ESI): $m/z = 422,3 [M+H]^+$

Intermediario 69

Ácido 2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)benzoico

La saponificación se llevó a cabo como se describe para el intermediario 64, a partir de metil 2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)benzoato (227 mg, 891 μ mol). Producto obtenido como un aceite amarillo, 193 mg, 90 %. MS (ESI): $m/z = 241,0 [M+H]^+$

a) metil 2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)benzoato

Acoplamiento cruzado como se describe para el intermediario 65, etapa a, a partir de metil 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (420 mg, 1,42 mmol) y 3-bromo-4-fluoro-1H-pirazol (100 mg, 1,56 mmol). Producto obtenido como un aceite amarillo, 227 mg, 63 %. Se cumple $^1\text{H-NMR}$.

Intermediario 70

2-bromo-1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-4-il)etan-1-ona

El intermediario 70 se sintetizó a partir de 6-metoxipiridin-carbotioamida y 1,4-dibromo-2,3-butanodiona. Los reactivos se disolvieron en DMF y se agregó 2,6-di-ter-butilpiridina.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente antes de aislar el producto.

Métodos generales y columnas usados para purificaciones mediante HPLC de fase inversa y SFC:

Método A de HPLC preparativa:

Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 15 min, gradiente 30-50-65-100 de ACN en agua + 0,1 % de HCOOH

Método B de HPLC preparativa:

Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 15 min, gradiente 20-40-55-100 de ACN en agua + 0,1 % de HCOOH

Método C de HPLC preparativa:

Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 15 min, 40 ml/min, gradiente 30-80 de ACN en agua + 0,1 % de HCOOH

Método D de HPLC preparativa:

YMC-Triart C18, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 15 min, gradiente 20-40-60-100 de ACN en agua + 0,1 % de HCOOH

Método E de HPLC preparativa:

Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 15 min, 40 ml/min, gradiente 30-80 de ACN en agua + 0,1 % de TEA

Método F de HPLC preparativa:

YMC-Triart C18, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 11 min, gradiente 30-50-65-100 de ACN en agua + 0,1 % de HCOOH

Método G de HPLC preparativa:

Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 11 min, gradiente 10-25-40-100 de ACN en agua + 0,1 % de HCOOH

Método H de HPLC preparativa:

Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 11 min, gradiente 15-35-50-100 de ACN en agua + 0,1 % de HCOOH

Método J de HPLC preparativa:

Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 15 min, gradiente 20-40-55-100 de ACN en agua + 0,1 % de TEA

Método K de HPLC preparativa:

YMC-Triart C18, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 11 min, gradiente 20-98 de ACN en agua + 0,1 % de TEA

Método L de HPLC preparativa:

Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, tiempo de ejecución de 15 min, gradiente 5-50-

100 de ACN en agua + 0,1 % de HCOOH

Método A de SFC

ChiralPak IB, 12 nm, 5 µm, 250 x 4,6 mm, 25 % de MeOH

Método B de SFC

ChiralPak AY-H, 12 nm, 5 µm, 250 x 4,6 mm, gradiente 30-40 % de EtOAc

Método C de SFC

ChiralPak OD-H, 12 nm, 5 µm, 250 x 4,6 mm, 35 % de MeOH

Método D de SFC

ChiralPak IC, 12 nm, 5 µm, 250 x 4,6 mm, 40 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina

Método E de SFC

ChiralPak AY-H, 12 nm, 5 µm, 250 x 4,6 mm, 25 % de MeOH

Ejemplo 47

[3-(3-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

- i) Se agregó (2-cloro-3-metoxifenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (**intermediario 1**, 695 µmol, 198 mg, disuelto en 2 ml de MeOH) a 2-(3-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)oxirano (**intermediario 36**, 94 mg, 580 µmol) en un vial para microondas. El vial se selló y la mezcla se calentó en 100 min a 120 °C. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (de 0 % a 20 % de MeOH en DCM). El producto se eluyó junto con una impureza. Se purificó de nuevo en EtOAc/heptanos y el producto se eluyó como un pico muy amplio a 100 % de EtOAc. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (45 mg, 18 %). ESI(MS) m/z = 431,3 [M+H]⁺
- ii) (4-(2-(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (104 µmol, 45 mg) se disolvió en 0,9 ml de tolueno seco y 0,2 ml de THF seco para ayudar a la solución, se agregó cianometiltributylfosforano (125 µmol, 36 mg) en 100 µL de tolueno seco al vial para microondas. El vial se tapó, se desgasificó con argón y se calentó a 100 °C en argón mientras se agitaba. LCMS mostró solo una pequeña conversión en producto, por lo tanto, se agregaron 3 porciones adicionales de cianometiltributylfosforano (en total 90 mg, 208 µmol) durante las siguientes 30 horas mientras se continuaba la agitación a 100 °C. El solvente se evaporó parcialmente y la solución naranja-marrón se sometió a purificación en columna de sílice (0 % - 15 % de MeOH en DCM). De la purificación adicional mediante SFC para eliminar el tributylfosfinóxido de coelución se obtuvo el producto puro como un aceite incoloro (mezcla de los cuatro estereoisómeros, 3,7 mg,

7,8 %) ESI(MS) $m/z = 413,3$ $[M+H]^+$

Ejemplo 48

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[3-[4-(difluorometil)fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

El ejemplo 48 se obtuvo del **intermediario 1** (104 mg, 365 μ mol) y 2-(4-(difluorometil)fenil)oxirano (CAS 1546906-13-1, 82 mg, 482 μ mol), mediante el uso del mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 47. Aceite incoloro, mezcla de los cuatro estereoisómeros 6,9 mg (18 %). ESI(MS) $m/z = 437,3$ $[M+H]^+$

Ejemplo 9

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)metanona

Una mezcla de (9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (**intermediario 2**, 0,080 g, 295 μ mol), ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico (55,3 mg, 325 μ mol) y HATU (124 mg, 325 μ mol) se disolvió en DMF (2 ml) y luego se agregó DIPEA (115 mg, 155 μ L, 886 μ mol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método C) para obtener el producto puro como un polvo blanco liofilizado. 41 mg (32,8 %). ESI(MS) $m/z = 423,13$ $[M+H]^+$

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 9:

Ej.	Bloques de construcción	ESI(MS)
17	Intermediario 2 Ácido 2-cloro-3,5-dimetoxibenzoico Isómero secundario (cis, principal: ejemplo 18), separado con HPLC (Método A)	$m/z = 469,1$ $[M+H]^+$
18	Intermediario 2 Ácido 2-cloro-3,5-dimetoxibenzoico Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método A)	$m/z = 469,1$ $[M+H]^+$
19	Intermediario 2 Ácido 2-cloro-3,4-dimetoxibenzoico Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	$m/z = 469,1$ $[M+H]^+$
20	Intermediario 2 Ácido 2-ciano-3-metilbenzoico Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	$m/z = 414,1$ $[M+H]^+$

21	Intermediario 2 Ácido 2-fluoro-3-trifluorometoxibenzoico Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método A)	m/z = 477,1 [M+H] ⁺
25	Intermediario 2 Ácido 2-cloro-3-difluorometoxibenzoico Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método C)	m/z = 475,1 [M+H] ⁺
26	Intermediario 2 Intermediario 13 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método D)	m/z = 489,1 [M+H] ⁺
27	Intermediario 2 Intermediario 14 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 500,1 [M+H] ⁺
28	Intermediario 2 Intermediario 15 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 500,1 [M+H] ⁺
29	Intermediario 2 Intermediario 16 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 487,1 [M+H] ⁺
30	Intermediario 2 Intermediario 17 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método E)	m/z = 486,1 [M+H] ⁺
31	Intermediario 2 Intermediario 18 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método E)	m/z = 487,1 [M+H] ⁺
34	Intermediario 2 Intermediario 19 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 501,1 [M+H] ⁺
35	Intermediario 2 Intermediario 20 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 501,1 [M+H] ⁺
36	Intermediario 2 Intermediario 21 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 475,1 [M+H] ⁺
37	Intermediario 2 Intermediario 22 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 500,1 [M+H] ⁺
38	Intermediario 2	m/z = 475,1 [M+H] ⁺

	Intermediario 23 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	
39	Intermediario 2 Intermediario 24 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 503,1 [M+H] ⁺
40	Intermediario 2 Intermediario 25 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 490,3 [M+H] ⁺
41	Intermediario 2 CAS: 1895008-64-6 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método D) y SFC posterior (Método A)	m/z = 463,1 [M+H] ⁺
42	Intermediario 2 Intermediario 26 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 506,3 [M+H] ⁺
43	Intermediario 2 Intermediario 27 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 494,3 [M+H] ⁺
44	Intermediario 2 Intermediario 28 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 476,3 [M+H] ⁺
49	Intermediario 2 Intermediario 29 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método F)	m/z = 493,3 [M+H] ⁺
50	Intermediario 2 Intermediario 29 Isómero secundario (cis, principal: ejemplo 49), separado con HPLC (Método F)	m/z = 493,3 [M+H] ⁺
1	Intermediario 2 CAS: 33234-36-5 Isómero principal (trans), separado mediante cromatografía en columna flash (SiO ₂ , EtOAc/heptano 0-100 %). Contiene alrededor de 25 % de isómero cis.	m/z = 439,1 [M+H] ⁺

2	Intermediario 2 CAS: 88377-29-1 Isómero principal (trans), separado mediante cromatografía en columna flash (SiO ₂ , EtOAc/heptano 0-100 %). Contiene alrededor de 25 % de isómero cis.	m/z = 485,1 [M+H] ⁺
5	Intermediario 2 CAS: 700844-19-5	m/z = 466,1 [M+H] ⁺

	Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método C)	
8	Intermediario 2 CAS: 1780768-22-0 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método E) y SFC posterior (Método B)	m/z = 450,1 [M+H] ⁺
16	Intermediario 2 CAS: 179024-66-9 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método C)	m/z = 460,1 [M+H] ⁺
22	Intermediario 2 CAS: 19240-62-1 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método C)	m/z = 485,1 [M+H] ⁺
23	Intermediario 2 Intermediario 30 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método C)	m/z = 515,1 [M+H] ⁺
72	Intermediario 7 Intermediario 29 Isómero (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 482,3 [M-H] ⁻
76	Intermediario 6 Intermediario 32 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 492,2 [M+H] ⁺
108	Intermediario 2 Intermediario 31 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 480,2 [M+H] ⁺
110	Intermediario 53 CAS: 33234-36-5 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , EtOAc en heptano de 0 % a 100 %)	m/z = 501,2 [M+H] ⁺
111	Intermediario 2 CAS: 886499-40-7 Diastereómero principal (trans), purificado mediante HPLC (Método B)	m/z = 457,2 [M+H] ⁺
112	Intermediario 63 Intermediario 64 Purificado mediante HPLC preparativa (Método D).	m/z = 550,2 [M+H] ⁺
113	Intermediario 10 Intermediario 55 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 499,1 [M+H] ⁺
115	Intermediario 49 Intermediario 64 Diastereómero principal (trans), purificado mediante HPLC (Método B)	m/z = 516,2 [M+H] ⁺

116	Intermediario 6 CAS: 886499-40-7 Diastereómero principal (trans), purificado mediante HPLC (Método F)	m/z = 473,1 [M+H] ⁺
117	Intermediario 49 Intermediario 55 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 498,2 [M+H] ⁺
118	Intermediario 51b Intermediario 58 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 508,3 [M+H] ⁺
121	Intermediario 2 Intermediario 58 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método H)	m/z = 492,3 [M+H] ⁺
122	Intermediario 51a Intermediario 58 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 526,3 [M+H] ⁺
123	Intermediario 2 Intermediario 59 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 516,5 [M+H] ⁺
124	Intermediario 2 Intermediario 60 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 516,3 [M+H] ⁺
126	Intermediario 2 Intermediario 54 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 507,3 [M+H] ⁺

132	Intermediario 67 Intermediario 64 Diastereómero trans, aislado con HPLC (Método D). El segundo diastereómero es el ejemplo 151	m/z = 550,2 [M+H] ⁺
133	Intermediario 49 Intermediario 65 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método B)	m/z = 510,2 [M+H] ⁺
134	Intermediario 2 Intermediario 57 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método H)	m/z = 493,2 [M+H] ⁺
135	Intermediario 66 CAS 33234-36-5	m/z = 464,3 [M+H] ⁺

	Diastereómero (trans), aislado mediante HPLC (Método B)	
138	Intermediario 2 Intermediario 62 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 500,3 [M+H] ⁺
140	Intermediario 49 Intermediario 69 Purificado mediante HPLC preparativa (Método L)	m/z = 492,2 [M+H] ⁺
147	Intermediario 49 CAS 886499-40-7 Purificado mediante HPLC preparativa (Método K)	m/z = 456,1 [M+H] ⁺
148	Intermediario 68 CAS 33234-36-5 Diastereómero principal, aislado mediante HPLC preparativa (Método A)	m/z = 490,2 [M+H] ⁺
151	Intermediario 67 Intermediario 64 Diastereómero cis, aislado con HPLC (Método D). El segundo diastereómero es el ejemplo 132	m/z = 550,2 [M+H] ⁺
152	Intermediario 10 Intermediario 56 Purificado mediante cromatografía flash (SiO ₂ , MeOH en DCM de 0 % a 10 %)	m/z = 500,3 [M+H] ⁺
155	Intermediario 63 CAS 33234-36-5 Purificado mediante HPLC preparativa (Método B)	m/z = 472,2 [M+H] ⁺
158	Intermediario 2 Intermediario 61 Isómero principal (trans), separado con HPLC (Método H)	m/z = 503,3 [M+H] ⁺
159	Intermediario 2 CAS: 886499-40-7 Diastereómero secundario (cis), purificado mediante HPLC (Método B) (El isómero principal es el ejemplo 111)	m/z = 457,2 [M+H] ⁺

Ejemplo 6

[(3R,9aS)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

Una mezcla de (9aS)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (**intermediario 3**, 1,36 g, 3,87 mmol), ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico (722 mg, 3,87 mmol) y HATU (1,4 g, 3,67 mmol) se disolvió en DMF (15 ml) y luego se agregó DIPEA (1,5 mg, 2,03 ml, 11,6 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a RT durante

30 minutos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método C) para obtener el producto puro como un polvo blanco liofilizado. 1,46 g (78 %). ESI(MS) m/z = 485,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 10

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3R,9aS)-3-[4-fluoro-3-[rac-(E)-prop-1-enil]fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

En un vial para microondas, [(3R,9aS)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona (**ejemplo 6**, 54 mg, 112 μmol), carbonato de sodio (29,6 mg, 279 μmol) y ácido (E)-prop-1-en-1-ilborónico (14,4 mg, 167 μmol) en dioxano (1,2 ml)/agua (120 μL) se desgasificaron con argón. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (25,8 mg, 22,3 μmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 35 min en el microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3× con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato saturado y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener el producto deseado como un polvo blancuzco. 26 mg (52 %). ESI(MS) m/z = 445,2 $[M+H]^+$

Los siguientes ejemplos se prepararon como se describe para el ejemplo 10:

Ej.	Bloques de construcción	ESI(MS)
11	Ejemplo 6 ácido fenilborónico Isómero principal (trans) aislado mediante SFC (método C)	m/z = 481,2 $[M+H]^+$
12	Ejemplo 6 ácido fenilborónico Isómero secundario (cis, principal: ejemplo 11), aislado mediante SFC (Método C)	m/z = 481,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 13

[(3R,9aS)-3-(4-fluoro-3-prop-1-inil-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

En un vial para microondas, [(3R,9aS)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona (**ejemplo 6**, 43 mg, 88,9 μmol), TEA (27 mg, 37,2 μL , 267 μmol), trimetil(prop-1-in-1-il)silano (39,9 mg, 52,7 μL , 356 μmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7,26 mg, 8,89 μmol), yoduro de cobre(I) (2,5 mg, 13,3 μmol) en DMF (0,75 ml) se desgasificaron con argón. Posteriormente se agregó TBAF 1M en THF (133 μL , 133 μmol). La mezcla de reacción luego se calentó en

el microondas a 120 °C durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3× con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato saturado y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante SFC (método C). 5 mg (10,5 %). ESI(MS) m/z = 443,2 [M+H]⁺

Ejemplo 14

[(3R,9aS)-3-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

Un vial para microondas se cargó con [(3R,9aS)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona (**ejemplo 6**, 62 mg, 128 µmol), dicianozinc (10,1 mg, 85,9 µmol), TMEDA (4,47 mg, 5,8 µL, 38,4 µmol) y se colocó en argón. Se agregó DMF anhidro (1 ml) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. Se agregaron Pd₂(dba)₃ (11,7 mg, 12,8 µmol) y Xantphos (11,1 mg, 19,2 µmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. El vial se selló y se irradió a 110 °C en el microondas durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se vertió en 5 % de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Esto luego se purificó mediante HPLC preparativa (método C) para obtener el compuesto final como un polvo blanco liofilizado (34 mg, 59,2 %). ESI(MS) m/z = 430,1 [M+H]⁺

Ejemplo 24

[(3R,9aS)-3-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

Un vial para microondas se cargó con ((3R,9aS)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (**ejemplo 6**, 67 mg, 138 µmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (26,6 mg, 180 µmol) y carbonato de cesio (135 mg, 415 µmol) en tolueno (1,0 ml)/agua (100 µL) y se desgasificó con argón. Se agregó cataCXium A Pd G2 (9,26 mg, 13,8 µmol) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 16 h. Se extrajo con EtOAc/agua (3x), se secó en Na₂SO₄, se concentró al vacío. Prepurificado mediante cromatografía flash de SiO₂, el producto se aisló mediante HPLC preparativa (método C) como un polvo blanco liofilizado (2 mg, 3,2 %). ESI(MS) m/z = 445,2 [M+H]⁺

Ejemplo 32 y ejemplo 33

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(rel-3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-9a-metil-1,3,4,6,7,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona y (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(rel-3S,9aR)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-9a-metil-1,3,4,6,7,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

Una mezcla de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico (56,6 mg, 304 μmol), clorhidrato de 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-9a-metiloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (**intermediario 4**, 75 mg, 233 μmol) y HATU (133 mg, 350 μmol) se disolvió en DMF (2,08 ml) y luego se agregó DIPEA (151 mg, 204 μL , 1,17 μmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/ NaHCO_3 saturado (3x30 ml), salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. De la purificación mediante SFC (método C) y HPLC (método A) se obtuvieron los dos productos.

Ejemplo 32: polvo blanco liofilizado (21 mg, 18 %), ESI(MS) $m/z = 453,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 33: polvo blanco liofilizado (10 mg, 9 %), ESI(MS) $m/z = 453,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 45 y ejemplo 46

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona y (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aR)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, (2-cloro-3-metoxifenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (**intermediario 1**, 143 mg, 502 μmol) se combinó con tetrahidrofurano (2,5 ml) para obtener una solución incolora. Se agregaron DIPEA (84,4 mg, 114 μL , 653 μmol) y 2-bromo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etan-1-ona (126 mg, 502 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de NaHCO_3 saturado, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El solvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash. (DCM/MeOH 0-20 %). Se aislaron 222 mg de producto, se sometieron a SFC quiral (método E) para separar los isómeros.

Ejemplo 45 85 mg (37 %), sólido marrón claro. ESI(MS) $m/z = 455,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 46 81 mg (35 %), sólido marrón claro. ESI(MS) $m/z = 455,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 51 y ejemplo 52

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3S,9aS)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona y (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3R,9aR)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

i) (2-cloro-3-metoxifenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (intermediario 1, 164 mg, 577 μ mol) y 2-bromo-1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etan-1-ona (135 mg, 0,577 μ mol) se disolvieron/dispersaron en 8 ml de THF. Se agregó DIPEA por goteo (130 μ L, 750 μ mol) durante 10 min. La mezcla de reacción verde oscura se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de NaHCO₃ saturado, la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron en NaSO₄, se filtraron, se adsorbieron en sílice y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (SiO₂, DCM:MeOH de 100:0 a 90:10). rac-(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3-hidroxi-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona se aisló como racemato (100 mg, 40 %).

ii) rac-(2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3-hidroxi-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona (60 mg, 137 μ mol) se disolvió en 4,4 ml de DCM y 2,2 ml de TFA. Se agregó trietilsilano (66 μ L, 411 μ mol) y la mezcla se agitó a 45 °C. Después de 48 h, se agregaron TFA (1 ml) y silano (30 μ L) adicionales y la mezcla se calentó hasta 65 °C. Después de otras 72 h, la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH). De la SFC quiral (método A) se obtuvieron los dos enantiómeros separados (1,8 mg, 2,4 %; 2,1 mg, 3 %). ESI(MS) m/z = 422,2 [M+H]⁺

Ejemplo 53 y ejemplo 54

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3R,9aR)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona y (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3S,9aR)-3-(5-bromo-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

i) 2-cloro-3-metoxifenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (**intermediario 1**, 218 mg, 765 μ mol) y 5-bromo-2-(oxiran-2-il)piridina (CAS 1335050-95-7, 153 mg, 765 μ mol) se disolvieron en 2 ml de MeOH en un vial para microondas y se calentaron en el microondas durante 85 min a 120 °C. Luego se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH) para obtener (4-(2-(5-bromopiridin-2-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona como un aceite rojo oscuro (262 mg, 71 %). ESI(MS) m/z = 486,2 [M+H]⁺

ii) (4-(2-(5-bromopiridin-2-il)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (73 mg, 151 μmol) se disolvió en 1,2 ml de tolueno seco. Se agregó 2-(tributil-15-fosfaniliden)acetonitrilo (127 mg, 527 μmol) en 0,3 ml de tolueno seco y la mezcla se desgasificó con argón y luego se calentó hasta 100 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). El compuesto todavía impuro se obtuvo como un aceite viscoso marrón (66 mg) y se sometió a SFC para separar los dos diastereómeros.

Ejemplo 53 (trans) 1,7 mg, 2,4 %; ESI(MS) $m/z = 468,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 54 (cis) 4,7 mg, 6,7 %; ESI(MS) $m/z = 468,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 58 y ejemplo 59

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3S,9aS)-3-(5-cloro-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona y (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rac-(3R,9aS)-3-(5-cloro-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

Los ejemplos 58 y 59 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 3-cloro-5-(oxiran-2-il)piridina (CAS 1335057-62-9, 72 mg, 464 μmol) y el **intermediario 1** (120 mg, 0,42 mmol).

Ejemplo 58 (cis), 5,4 mg, ESI(MS) $m/z = 422,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 59 (trans), 5,8 mg, ESI(MS) $m/z = 422,2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+60}$

Ejemplo 60 y ejemplo 61

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3S,9aS)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona y (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3R,9aR)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

(2-cloro-3-metoxifenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (**intermediario 1**, 96 mg, 337 μmol) y DIPEA (65 μL , 371 μmol) se dispersaron en 2 ml de THF seco y se enfriaron en un baño de hielo. 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-cloroetan-1-ona (79 mg, 405 μmol) se disolvió en 1 ml de THF seco y se agregó por goteo a la solución durante 10 min. Luego se calentó hasta 70 °C durante la noche. Se concentró al vacío y luego se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM:MeOH de 100:0 a 90:10). El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (47 mg, 24 %), los dos enantiómeros se separaron mediante SFC quiral (método D).

Ejemplo 60 (enantiómero A) 10,9 mg, ESI(MS) $m/z = 443,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 61 (enantiómero B) 16,2 mg, ESI(MS) $m/z = 443,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 63

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3S,9aS)-3-[6-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

El ejemplo 63 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 2-(oxiran-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (CAS 1346534-02-8, 187 mg, 989 umol) y el **intermediario 1** (262 mg, 920 umol). De la purificación mediante SFC (dos veces, métodos C y E) se obtuvieron los 4 estereoisómeros enantiopuros.

Ejemplo 63 (estereoisómero principal, trans, enantiómero A), 13,8 mg (6,4 %), aceite incoloro, ESI(MS) m/z = 456,2 [M+H]⁺

Ejemplo 66 y ejemplo 67

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3R,9aR)-3-(4,5-dicloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona y (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[rel-(3S,9aS)-3-(4,5-dicloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

Los ejemplos 66 y 67 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 4,5-dicloro-2-(oxiran-2-il)piridina (**intermediario 37**, 159 mg, 669 umol) y el **intermediario 1** (170 mg, 284 umol). El producto se aisló como dos enantiómeros separados (ambos trans) después de SFC quiral.

Ejemplo 66 (enantiómero A) 8,7 mg, 4,6 %, ESI(MS) m/z = 456,1 [M+H]⁺

Ejemplo 67 (enantiómero B) 9,6 mg, 5,4 %, ESI(MS) m/z = 456,1 [M+H]⁺

Ejemplo 65

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

(S)-(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (**intermediario 5**, 40 mg, 118 umol) y DIPEA (16,8 mg, 130 umol) se dispersaron en 0,8 ml de THF seco y se enfriaron hasta 0 °C. 2-bromo-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)etan-1-ona (CAS 1379332-23-6, 32 mg, 118 umol) se disolvió en 0,5 ml de THF seco y se agregó por goteo a la solución durante 10 min. Después de 5 h, la reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %) El producto se obtuvo como un sólido blanco, 30,8 mg, 48 %. ESI(MS) m/z = 526,2 [M+H]⁺

Ejemplo 68

[(9aS)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona (**ejemplo 65**, 5,7 mg, 10,8 μmol) se disolvió en 0,3 ml de DCM seco y 0,15 ml de TFA. Se agregó TES (5,2 μL , 32,5 μmol) a la solución amarillenta y se agitó a 60 °C durante 64 h, tras lo cual la solución se volvió roja. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el TFA residual se coevaporó con tolueno. El crudo luego se purificó mediante HPLC de fase inversa (método B) para obtener el compuesto diana como un sólido blanco (2,5 mg, 45 %). Mezcla de dos diastereómeros (trans/cis 2:1). ESI(MS) m/z = 510,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 69

[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[(3R,9aS)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

(S)-(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (**intermediario 5**, 37 mg, 109 μmol) y DIPEA (23 μL , 131 μmol) se dispersaron en 1,1 ml de THF seco y se enfriaron hasta 0 °C. 2-bromo-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etan-1-ona (CAS 141134-24-9, 32 mg, 120 μmol) se disolvió en 0,3 ml de THF seco y se agregó por goteo a la solución durante 10 min. Después de agitar durante la noche a RT, la reacción se enfrió de nuevo y se agregaron otros 6 μL de DIPEA y 10 mg de 2-bromo-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etan-1-ona en 0,3 ml de THF seco. Después de 30 min, se calentó hasta RT. 3,5 h después, se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %) El producto se aisló como un sólido amarillo (28,8 mg, 50 %). ESI(MS) m/z = 523,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 73

(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)((9aS)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona

El ejemplo 73 se preparó como se describe para el ejemplo 68, a partir del ejemplo 69 (10,9 mg, 20,8 μmol). La reacción se completó después de 3 horas, de lo que se obtuvo el producto como un sólido blanco (10,3 mg, 97 %). Mezcla de dos diastereómeros trans/cis 3:1. ESI(MS) m/z = 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 70

[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[(9aS)-3-(6-bromo-3-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

Clorhidrato de (9aS)-3-(5-bromopiridin-2-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (intermediario 38, 25 mg, 74,7 μmol), ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 29, 24,3 mg, 101 μmol) y HATU (38,3 mg, 101 μmol) se disolvieron en 800 μL de DMF. Se agregó DIPEA (46 μL , 261 μmol) y la reacción se agitó a RT. Después de 3 h, se concentró al vacío y se separó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 2,7 mg (6 %) del producto deseado como un sólido blanco liofilizado. Mezcla de ambos diastereómeros. ESI(MS) $m/z = 522,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 71

[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-(1-metilbencimidazol-2-il)-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 71 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-ona. Rendimiento de 203 mg, 80,1 %. ESI(MS) $m/z = 457,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 74

3-[(3S,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona

((3S,9aS)-3-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (**intermediario 35B**, 31,6 mg, 59,8 μmol) se disolvió en 1 ml de DCM seco y se agregó por goteo 1 ml de TFA. Después de 1,5 h, la mezcla se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc y se lavó con solución de bicarbonato saturado. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Luego se purificó mediante cromatografía en sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %) El producto deseado se obtuvo como un sólido naranja-marrón (19,3 mg, 66 %). ESI(MS) $m/z = 438,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 75

3-[(3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona

((3S,9aS)-3-(2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (**intermediario 35A**, 44,7 mg, 84,6 μmol) se disolvió en 1,3 ml de DCM seco y se agregó por goteo 1,3 ml de TFA. Después de 1,5 h, la mezcla

se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc y se lavó con solución de bicarbonato saturado. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Luego se purificó mediante cromatografía en sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %) El producto deseado se obtuvo como un sólido marrón claro (34,3 mg, 93 %). ESI(MS) m/z = 438,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 77

3-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-5-cloro-1H-piridin-2-ona

El **ejemplo 77** se preparó como se describe para el **ejemplo 70**, a partir de 2,2,2-trifluoroacetato de 5-cloro-3-((3R,9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-ol (intermediario 49, 24 mg, 62,5 μ mol) y el intermediario 29 (24,5 mg, 101 μ mol). Purificado mediante HPLC preparativa (método G), producto obtenido como un sólido blanco liofilizado (5,4 mg, 14,6 %). ESI(MS) m/z = 492,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 83 y ejemplo 84

(2-cloro-3-metoxifenil)((3S,9aS)-3-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona y (2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona

Los ejemplos 83 y 84 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 5-cloro-4-metil-2-(oxiran-2-il)piridina (intermediario 39, 130 mg, 766 μ mol) y el **intermediario 1S** (291 mg, 0,92 μ mol). De la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron los dos diastereómeros por separado.

Ejemplo 83 (estereoisómero principal, trans), sólido amarillo, 47 mg, ESI(MS) m/z = 436,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 84 (estereoisómero secundario, cis, contiene alrededor de 30 % de trans), sólido amarillo, 25,8 mg (9,8 %), ESI(MS) m/z = 436,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 89

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

El ejemplo 89 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 3-(oxiran-2-il)-6-(trifluorometil)piridazina (ver el intermediario 11, etapas a+b, 72 mg, 379 μ mol) y el **intermediario 1S** (178 mg, 530 μ mol). De la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron los dos diastereómeros por

separado.

Ejemplo 89 (estereoisómero principal, trans), sólido blanco liofilizado, 5,3 mg (4,0 %), ESI(MS) m/z = 457,2 [M+H]⁺

Ejemplo 90 y ejemplo 91

[(3R,9aS)-3-(4-cloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona y [(3S,9aS)-3-(4-cloro-2-piridil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

Los ejemplos 90 y 91 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 4-cloro-2-(oxiran-2-il)piridina (CAS 115548-57-7, 90 mg, 578 umol) y el **intermediario 1S** (220 mg, 694 umol). De la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron los dos diastereómeros por separado.

Ejemplo 90 (estereoisómero secundario, cis), sólido marrón claro, 17,2 mg, ESI(MS) m/z = 422,1 [M+H]⁺

Ejemplo 91 (estereoisómero principal, trans), sólido marrón claro, 18,7 mg, ESI(MS) m/z = 422,1 [M+H]⁺

Ejemplo 98

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[5-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

El ejemplo 98 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 5-cloro-2-(oxiran-2-il)-4-(trifluorometil)piridina (intermediario 40, 192 mg, 859 umol) y el **intermediario 1S** (353 mg, 1,12 mmol). De la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron los dos diastereómeros por separado.

Ejemplo 98 (estereoisómero principal, trans), sólido blanco liofilizado, 22,8 mg (9,1 %) ESI(MS) m/z = 490,2 [M+H]⁺

Ejemplo 99

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[4-(trifluorometoxi)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

El ejemplo 99 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 2-(oxiran-2-il)-4-(trifluorometoxi)piridina (intermediario 41, 218 mg, 1,06 mmol) y el **intermediario 1S** (403 mg, 1,28 mmol). De la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron los dos diastereómeros por separado.

Ejemplo 99 (estereoisómero principal, trans), sólido amarillo claro liofilizado, 51,1 mg

(16 %) ESI(MS) $m/z = 472,2$ $[M+H]^+$

Ejemplo 101

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[5-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

El ejemplo 101 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 5-fluoro-2-(oxiran-2-il)-4-(trifluorometil)piridina (intermediario 42, 308 mg, 1,49 mmol) y el **intermediario 1S** (508 mg, 1,78 mmol). De la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron los dos diastereómeros por separado.

Ejemplo 101 (estereoisómero principal, trans), sólido blancuzco liofilizado, 30,6 mg (12,8 %) ESI(MS) $m/z = 474,2$ $[M+H]^+$

Ejemplo 104

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[5-cloro-4-(difluorometil)-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

El ejemplo 104 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 5-cloro-4-(difluorometil)-2-(oxiran-2-il)piridina (intermediario 43, 350 mg, 1,53 mmol) y el **intermediario 1S** (524 mg, 1,84 mmol). De la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron los dos diastereómeros por separado.

Ejemplo 104 (estereoisómero principal, trans), sólido blancuzco liofilizado, 68,2 mg (14,1 %) ESI(MS) $m/z = 472,2$ $[M+H]^+$

Ejemplo 107

(2-cloro-3-metoxi-fenil)-[(3S,9aS)-3-[5-cloro-4-bromo-2-piridil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

El ejemplo 107 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento como se describe para los ejemplos 53 y 54, a partir de 4-bromo-5-cloro-2-(oxiran-2-il)piridina (intermediario 44, 304 mg, 908 μ mol, 70 % puro) y el **intermediario 1S** (315 mg, 1,22 mmol). De la purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron los dos diastereómeros por separado.

Ejemplo 107 (estereoisómero principal, trans), sólido blancuzco liofilizado, 23 mg (8,4 %) ESI(MS) $m/z = 502,1$ $[M+H]^+$

Ejemplo 102

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil]metanona

(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (**intermediario 2**, 26,5 mg, 97,9 μmol), ácido 2-fluoro-3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 45, 33,5 mg, 97,9 μmol) y DIPEA (56 μL , 323 μmol) se mezclaron con 1 ml de THF seco y se enfriaron hasta 0 °C. Se agregó por goteo T3P (93 mg de una solución al 50 % p/p en EtOAc, 147 μmol) en 0,2 ml de THF seco durante 10 min. Después de 20 min, se calentó hasta RT. 30 min después se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de bicarbonato saturado y luego salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (30,5 mg, 51 %). ESI(MS) m/z = 527,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 103

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil]metanona

El ejemplo 103 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del **intermediario 2** (22,9 mg, 84,6 μmol) y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 46, 26 mg, 102 μmol). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (19,9 mg, 37,4 %). ESI(MS) m/z = 509,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 105

4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-piridin-2-ona

El ejemplo 105 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del **intermediario 2** (40 mg, 148 μmol) y 2-cloro-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoato de litio (intermediario 47, 37,8 mg, 148 μmol). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El compuesto se obtuvo como un sólido blancuzco (14,7 mg, 17,2 %). ESI(MS) m/z = 502,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 106

5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-piridin-2-ona

El ejemplo 106 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del **intermediario 2** (60 mg, 222 μmol) y ácido 2-cloro-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoico (intermediario 48, 55 mg, 222 μmol). El crudo se purificó mediante

cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (12,8 mg, 10,8 %). ESI(MS) m/z = 502,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 78

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

El ejemplo 78 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del **intermediario 8** (33,8 mg, 89,2 μ mol) y ácido 2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 33, 20 mg, 89,2 μ mol). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El compuesto se obtuvo como un sólido blancuzco (14,7 mg, 29,8 %). ESI(MS) m/z = 510,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 80

4-[3-[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo

El ejemplo 80 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del **intermediario 8** (23,3 mg, 68,6 μ mol) y ácido 2-cloro-3-(3-ciano-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 34, 17 mg, 68,6 μ mol). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El compuesto se obtuvo como un sólido blancuzco (15,1 mg, 31 %). ESI(MS) m/z = 533,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 81

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

El ejemplo 81 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del **intermediario 8** (188 mg, 554 μ mol) y ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 29, 127 mg, 528 μ mol). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El ejemplo 81 declorado se aisló como subproducto (el producto principal fue el ejemplo 65). El compuesto se obtuvo como un sólido blancuzco (23,2 mg, 8,1 %). ESI(MS) m/z = 492,3 $[M+H]^+$

Ejemplo 85

[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

El ejemplo 85 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del

intermediario 9 (33,8 mg, 99,5 μmol) y ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 29, 22,8 mg, 94,8 μmol). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El ejemplo 81 declorado se aisló como subproducto (el producto principal fue el ejemplo 65). El compuesto se obtuvo como un sólido blancuzco (6,9 mg, 13,8 %). ESI(MS) m/z = 526,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 86

[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-oxazol-4-il-fenil]metanona

El ejemplo 86 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del **intermediario 9** (41 mg, 121 μmol) y ácido 2-cloro-3-(oxazol-5-il)benzoico (intermediario 32, 27 mg, 121 μmol). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (7 mg, 11,4 %). ESI(MS) m/z = 509,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 97

[(3S,9aS)-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

El ejemplo 97 se preparó como se describe para el ejemplo 102, a partir del **intermediario 11** (22 mg, 76,3 μmol) y ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 29, 27,5 mg, 91,6 μmol). El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Método B). El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (8,2 mg, 20,5 %). ESI(MS) m/z = 511,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 82

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

Un vial para microondas se cargó con (2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)metanona (0,064 g, 113 μmol , cruda), 4-bromo-1H-pirazol (18,2 mg, 124 μmol), K_2CO_3 (46,7 mg, 338 μmol) y se combinaron con dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se agregó bis(di-ter-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio(II) (7,98 mg, 11,3 μmol). Luego se calentó a 115 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 2 ml de NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con

salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 0 % a 10 % de MeOH en DCM): 10 mg de una mezcla de producto deseado + impureza. El aceite amarillo se purificó mediante HPLC preparativa (método B), para obtener el producto como un polvo liofilizado blanco (2,1 mg, 3 %). ESI(MS) m/z = 506,31 [M-H]⁻

a) *(3-bromo-2-clorofenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazin-2-ilo)[1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona*

En un matraz de dos cuellos de 25 ml, clorhidrato de (3R,9aS)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)octahidropirazin-2-ilo[1,4]oxazin-3-ol (intermediario 8, 0,100 g, 294 µmol), ácido 3-bromo-2-clorobenzoico (83,2 mg, 353 µmol) y HATU (134 mg, 353 µmol) se combinaron con DMF (3 ml) para obtener una solución amarilla. Se agregó DIPEA (114 mg, 154 µL, 883 µmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h.

La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano). El producto se obtuvo como un aceite incoloro (132 mg, 86 %). ESI(MS) m/z = 522,1 [M+H]⁺

b) *(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazin-2-ilo)[1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona*

En un vial para microondas, bis(pinacolato)diboro (83,7 mg, 330 µmol), (3-bromo-2-clorofenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazin-2-ilo)[1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona (0,132 g, 253 µmol) y acetato de potasio (74,6 mg, 760 µmol) se dispersaron en dioxano (1 ml) y se desgasificaron. Luego se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (31,1 mg, 38 µmol). Se hizo reaccionar en el MW (100, 60 min). Luego se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se intentó purificar mediante cromatografía flash dos veces (gel de sílice, de 50 % a 100 % de EtOAc en heptano; gel de sílice, de 0 % a 10 % de MeOH en DCM), lo que no condujo a ninguna separación. El producto crudo (aceite marrón, 64 mg, 44,5 %) se usó en consecuencia para la etapa directamente. ESI(MS) m/z = 568,3 [M+H]⁺

Ejemplo 87

[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-6,7,9,9a-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (150 mg, 326 μmol) se disolvió en 9 ml de DCM y 4,5 ml de TFA. Se agregó TES (420 μL , 2,61 mmol) y la mezcla rojiza se agitó a RT en argón en un vial de presión cerrado. Después de 2 h, se calentó hasta 60 °C. Después de dos días, la reacción se concentró al vacío, se vertió en EtOAc y se lavó con solución de bicarbonato saturado, se filtró, se adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (heptano:EtOAc de 80:20 a 10:90). El producto descrito después de la eliminación fue el producto principal y se obtuvo como un sólido amarillo (40 mg, 28 %). ESI(MS) m/z = 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

a) *(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona*

(2-cloro-3-metoxifenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (intermediario 1, 96 mg, 337 μmol) y DIPEA (65 μL , 371 μmol) se disolvieron en 2 ml de THF seco y se enfriaron en un baño de hielo. 1-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-bromoetan-1-ona (88 mg, 345 μmol) se disolvió en 1 ml de THF seco y se agregó por goteo a la solución durante 10 min. Después de 4 h, se concentró al vacío. La espuma roja se disolvió en EtOAc y se lavó con solución de bicarbonato acuoso saturado y luego agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo-dorado ligeramente impuro, 153 mg. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 88

[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]-[(3S,9aS)-3-fluoro-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]metanona

(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona (ejemplo 65, 16,7 mg, 31,8 μmol) se disolvió en 0,7 ml de DCM seco y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó por goteo DAST (6,6 mg, 41,3 μmol) disuelto en 0,3 ml de DCM seco. Después de 40 min, la suspensión blanca se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se observó una conversión de alrededor de 20-30 %, por lo que el matraz se enfrió de nuevo hasta -78 °C y se agregó DAST (12 mg, 64 μmol) en 0,2 ml de DCM seco. Dos horas

después, se calentó hasta temperatura ambiente. No se observó mucho más progreso, por lo que la mezcla se enfrió de nuevo hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó DAST (19 mg, 95 μmol) en 0,2 ml de DCM seco. 40 min después se calentó hasta temperatura ambiente. 2 h después, se concentró al vacío, se diluyó con solución de bicarbonato saturado y se extrajo en EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío y luego se purificaron mediante cromatografía en columna de sílice (gel de sílice, de 0 % a 10 % de MeOH en DCM). El producto se obtuvo como un sólido ligeramente naranja (13,9 mg, 68 %). ESI(MS) $m/z = 528,2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

Ejemplo 92 y ejemplo 93

[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona y [(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

Clorhidrato de (3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ol (intermediario 10, 134 mg, 436 μmol), ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 29, 100 mg, 416 μmol) y DIPEA (231 mg, 312 μL , 1,79 mmol) se mezclaron con 3,5 ml de THF seco y se enfriaron hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó por goteo T3P (410 mg, 644 μmol) disuelto en 1 ml de THF seco durante 15 min. Después de 20 min, se calentó hasta RT y una hora después, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de cloruro de amonio saturado, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). Luego se purificó mediante HPLC preparativa (método B) para separar los 2 productos.

Ejemplo 92 32,2 mg (13,8 %), polvo blanco liofilizado, ESI(MS) $m/z = 493,1$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

Ejemplo 93 11,4 mg (5,4 %), polvo blanco liofilizado, ESI(MS) $m/z = 459,2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

Ejemplo 94

[(9aS)-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7,9,9a-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

(S)-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,6,7,8,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (23 mg, 80,6 μmol), ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 29, 24,2 mg, 80,6 μmol) y DIPEA (42 μL , 242 μmol) se disolvieron en 0,6 ml de DMSO- d_6 y 0,2 ml de THF seco y se enfriaron hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó por goteo T3P (1,5 eq, 77 mg de una solución al 50 % p/p en EtOAc) en 0,2 ml de THF seco. Después de 20 min, se calentó

hasta RT. Era parcialmente sólida debido al DMSO congelado, pero se convirtió rápidamente en una solución amarilla al retirarla del baño de hielo. A la mañana siguiente, la reacción todavía no se había completado, por lo que se agregaron otros 20 μL (1,5 eq) de DIPEA y 38 mg (0,75 eq) de T3P. 2 h después, se diluyó con solución de bicarbonato saturado, se extrajo dos veces en EtOAc, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (método B) condujo al producto que se obtuvo como un sólido amarillo brillante (7,5 mg, 18,3 %). ESI(MS) $m/z = 508,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

a) S)-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,6,7,8,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

Clorhidrato de (3S,9aS)-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ol (intermediario 9, 130 mg, 383 μmol) se disolvió en 5,3 ml de TFA y 10,6 ml de DCM seco, tras lo cual se agregó TES (183 μL , 1,15 mmol) y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente. Después de calentar a 70 °C durante 2,5 días, la solución amarilla brillante se concentró al vacío, se diluyó con HCl 1 M y se lavó con dietiléter dos veces. Luego la fase de éter se volvió a extraer con salmuera. La solución acuosa amarilla se basificó con NaOH 4 M, se trató con cloruro de sodio, se extrajo en exceso de EtOAc, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se obtuvo como un sólido amarillo neón (24 mg, 22 %). En contraste con el producto deshidroxilado deseado, se produjo la deshidratación, lo que condujo al producto insaturado. ESI(MS) $m/z = 286,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 95 y ejemplo 96

[(3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona y [(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona

(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)((3R,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxihexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona (ejemplo 92, 18 mg, 36,5 μmol) se disolvió en 1 ml de DCM seco. Se agregaron ácido 2,2,2-trifluoroacético (750 mg, 506 μL , 6,57 mmol) y trietilsilano (12,7 mg, 17,5 μL , 110 μmol) La solución incolora se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de NaHCO_3 saturado, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método B):

Ejemplo 95, isómero principal (trans), 8,6 mg (49,4 %), polvo blanco liofilizado, ESI(MS) $m/z = 477,1 [M+H]^+$

Ejemplo 96, isómero secundario (cis), 1,5 mg (8,6 %), polvo blanco liofilizado, ESI(MS) $m/z = 477,2 [M+H]^+$

Ejemplo 100

3-[(3R,9aS)-8-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoil]-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-piridin-2-ona
3-((3R,9aS)-3-hidroxi-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (intermediario 12, 15 mg, 47 μ mol), ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)benzoico (intermediario 29, 12,5 mg, 51,7 μ mol), clorhidrato de EDC (13,5 mg, 70,5 μ mol) y HOBT monohidrato (8 mg, 51,7 μ mol) se mezclaron con 0,6 ml de DMF seco, tras lo cual se agregó DIPEA (25 μ L, 141 μ mol). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4,5 h, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución de bicarbonato saturado y luego salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo amarillo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El sólido obtenido todavía era impuro y se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (Método B). El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro (2,5 mg, 9 %), ESI(MS) $m/z = 542,2 [M+H]^+$

Ejemplo 109

4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
La síntesis del ejemplo 109 se llevó a cabo como se describe para el ejemplo 127, a partir del **intermediario 52** y 4-bromo-1H-pirrol-2-carbonitrilo. Purificación mediante HPLC preparativa (Método B). Rendimiento de 2,4 mg, 4 %. ESI(MS) $m/z = 515,3 [M+H]^+$

Ejemplo 114

4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil]-2-cloro-5-fluoro-fenil]-1H-piridin-2-ona
(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona (**intermediario 50**, 1 eq, 50 mg), ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)borónico (1,2 eq, 16,5 mg), carbonato de potasio (3 eq, 41 mg) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (0,1

eq, 8 mg) se mezclaron con 0,9 ml de dioxano y 0,1 ml de agua, se desgasificaron con argón y se hicieron reaccionar en el microondas (115 °C, 25 min). Se agregaron otros 30 mg de ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)borónico y 30 uL de DIPEA y la mezcla se hizo reaccionar de nuevo (115 °C, 30 min). La reacción todavía no estaba completa, pero el boronato se consumió nuevamente, por lo que se agregaron otros 40 mg de ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)borónico y 30 uL de DIPEA y la mezcla se hizo reaccionar de nuevo (115 °C, 30 min). La reacción todavía no estaba completa, pero el boronato se consumió nuevamente, por lo que se agregaron otros 60 mg de ácido borónico y 30 uL de DIPEA y la mezcla se hizo reaccionar de nuevo (115 °C, 30 min). La reacción todavía no estaba completa, pero de todos modos se preparó: Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y luego solución de bicarbonato acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (10 g, MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El producto crudo se sometió a purificación mediante HPLC (Método B) y se obtuvo como un sólido blanco. (10 mg, 19 %). ESI(MS) m/z = 520,3 $[M+H]^+$

Ejemplo 119

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 119 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (CAS 383-53-9). Rendimiento de 145 mg, 78 %. ESI(MS) m/z = 471,3 $[M+H]^+$

Ejemplo 120

[(3R,9aS)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 120 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1-ona (CAS 63529-30-6). Rendimiento de 165 mg, 82 %. ESI(MS) m/z = 455,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 125

[(3R,9aS)-3-(3-bromo-5-cloro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 125 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(3-bromo-5-clorofenil)etan-1-ona (CAS 41011-01-2).

Rendimiento de 119 mg, 66 %. ESI(MS) $m/z = 517,2$ $[M+H]^+$

Ejemplo 127

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-isotiazol-4-il-fenil)metanona (2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)((3R,9aS)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona (**intermediario 52**, 0,060 g, 109 μmol), 4-bromoisotiazol (19,6 mg, 120 μmol), K_2CO_3 (45,1 mg, 327 μmol) se combinaron con dioxano (1,5 ml) y agua (250 μL) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se desgasificó y se agregó bis(di-ter-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) ($\text{APhos}_2 \text{PdCl}_2$, 7,71 mg, 10,9 μmol). El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 2 ml de NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, de 0 % a 10 % de MeOH en DCM) para obtener un producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Método J). Finalmente, el producto se obtuvo como 4 mg (7 %) de polvo blanco liofilizado. ESI(MS) $m/z = 508,1$ $[M+H]^+$

Ejemplo 128

[(3R,9aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona (2-cloro-3-metoxifenil)((3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2,4,5-trifluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metanona (**ejemplo 144**, 1 eq, 37 mg) se disolvió en 1 ml de DCM seco y 0,5 ml de TFA a temperatura ambiente. Se agregó TES (3 eq, 35 μL) y la solución amarillenta se agitó a 40 °C durante 5 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (10 g, MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El producto se obtuvo como un aceite amarillo (28 mg, 80 %). ESI(MS) $m/z = 441,2$ $[M+H]^+$

Ejemplo 129

[(3R,9aS)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 129 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etan-1-ona (CAS 2631-72-3). Rendimiento

de 163 mg, 82 %. ESI(MS) $m/z = 473,2 [M+H]^+$

Ejemplo 130

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 130 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(2,3,4-trifluorofenil)etan-1-ona (CAS 1214345-02-4). Rendimiento de 109 mg, 55 %. ESI(MS) $m/z = 457,3 [M+H]^+$

Ejemplo 131

[(3S,9aS)-3-(4-bromo-5-metoxi-2-tienil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 131 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(4-bromo-5-metoxitiofen-2-il)etan-1-ona (CAS 882748-05-2). Purificación mediante HPLC, Método J. Rendimiento de 22,6 mg, 22 %. ESI(MS) $m/z = 519,2 [M+H]^+$

Ejemplo 136

3-[(3R,9aS)-8-(2-cloro-3-metoxi-benzoil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-piridin-2-ona

El ejemplo 136 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 3-(2-bromoacetil)-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (CAS 1000931-76-9). Purificación mediante HPLC, Método B. Rendimiento de 10,4 mg, 7,5 %. ESI(MS) $m/z = 488,3 [M+H]^+$

Ejemplo 137

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-4-oxazol-5-il-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

((3R,9aS)-3-(4-bromo-3-clorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (**ejemplo 110**, 0,075 g, 150 μmol), oxazol (20,7 mg, 300 μmol , eq: 2), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,68 mg, 7,5 μmol), carbonato de potasio (62,2 mg, 450 μmol), ácido píválico (6,13 mg, 60 μmol) y di-ter-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (7,21 mg, 15 μmol) se dispersaron en DMA (2 ml), se desgasificaron y se calentaron hasta 110 °C en un Thermoblock durante 2 horas. Luego se enfrió hasta RT, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas se

combinaron, se lavaron con salmuera (x2), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, de 0 % a 10 % de MeOH en DCM). Rendimiento de 29 mg, 35 %. ESI(MS) $m/z = 488,3 [M+H]^+$

Ejemplo 139

[(3S,9aS)-3-[2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il]-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 139 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)etan-1-ona (CAS 937079-09-9). Rendimiento de 68 mg, 75 %. ESI(MS) $m/z = 504,3 [M+H]^+$

Ejemplo 141

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 141 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (CAS 10.3.2003). Rendimiento de 135 mg, 71 %. ESI(MS) $m/z = 471,3 [M+H]^+$

Ejemplo 142

[(3R,9aS)-3-(2,3-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 142 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ona (CAS 886762-77-2). Rendimiento de 150 mg, 72 %. ESI(MS) $m/z = 439,2 [M+H]^+$

Ejemplo 143

[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-(3-fenilisoxazol-5-il)-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 143 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(3-fenilisoxazol-5-il)etan-1-ona (CAS 14731-14-7). Rendimiento de 124 mg, 70 %. ESI(MS) $m/z = 470,3 [M+H]^+$

Ejemplo 144

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 144 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(2,4,5-trifluorofenil)etan-1-ona (CAS 193977-34-3). Rendimiento de 58 mg, 36 %. ESI(MS) m/z = 457,2 [M+H]⁺

Ejemplo 145

[(9aS)-3-(4-fluoro-3-oxazol-5-il-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

((9aS)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (**ejemplo 6**, 0,075 g, 155 μmol), oxazol (21,4 mg, 310 μmol), Pd(OAc)₂ (1,74 mg, 7,75 μmol), carbonato de potasio (64,3 mg, 465 μmol), ácido píválico (6,33 mg, 7,2 μL, 62 μmol) y di-ter-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (tBuXPhos) (7,45 mg, 15,5 μmol) se dispersaron en DMA (2 ml), se desgasificaron y se calentaron hasta 110 °C en un Thermoblock durante 2 horas. Luego se enfrió hasta RT, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (x2), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, de 0 % a 10 % de MeOH en DCM). Rendimiento de 38 mg, 48 %, aceite marrón claro. ESI(MS) m/z = 472,3 [M+H]⁺

Ejemplo 146

[(3S,9aS)-3-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 146 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 1-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-bromoetan-1-ona (CAS 54223-20-0). Rendimiento de 118 mg, 68 %. ESI(MS) m/z = 460,3 [M+H]⁺

Ejemplo 149

[(3R,9aS)-3-(2,3-difluorofenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

[(3R,9aS)-3-(2,3-difluorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona (**ejemplo 142**, 50 mg, 114 μmol) se disolvió en 575 uL de DCM seco y 262 uL de TFA a temperatura ambiente. Se agregó TES (55 uL, 342

umol) y la solución amarillenta se agitó a 45 °C durante 2 h. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (10 g, MeOH en DCM de 0 % a 10 %) y posteriormente mediante HPLC preparativa (Método B). El producto se obtuvo como un aceite amarillo (20 mg, 39 %). ESI(MS) $m/z = 423,2$ $[M+H]^+$

Ejemplo 150

[(3R,9aS)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 150 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(2-clorofenil)etan-1-ona (CAS 5000-66-8). Rendimiento de 128 mg, 62 %. ESI(MS) $m/z = 437,3$ $[M+H]^+$

Ejemplo 153

[(3R,9aS)-3-hidroxi-3-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 153 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)etan-1-ona, sal de bromuro (CAS 1377962-47-4). Rendimiento de 63 mg, 67 %. ESI(MS) $m/z = 486,3$ $[M+H]^+$

Ejemplo 154

[(3R,9aS)-3-(3-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

La síntesis se realizó como se describe para el ejemplo 145, a partir de [(3R,9aS)-3-(3-bromo-5-cloro-fenil)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona (**ejemplo 125**, 91 mg, 176 μ mol) y oxazol (24,3 mg, 252 μ mol). Aceite amarillo, rendimiento de 46 mg, 51 %. ESI(MS) $m/z = 504,3$ $[M+H]^+$

Ejemplo 156

[(9aS)-3-[4-fluoro-3-(1-metilpirrol-3-il)fenil]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

((9aS)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)(2-cloro-3-metoxifenil)metanona (**ejemplo 6**, 0,075 g, 155 μ mol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (32,1 mg, 155 μ mol), K_2CO_3 (64,3 mg, 465 μ mol) se combinaron con dioxano (1,5 ml) y agua (0,25 ml) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se desgasificó y se agregó bis(di-ter-butil(4-

dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) (11 mg, 15,5 μ mol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas y luego se vertió en 2 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, de 0 % a 10 % de MeOH en DCM), de lo que se obtuvieron 77 mg de un producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Método B). El producto se obtuvo como un polvo amarillo liofilizado. Rendimiento de 28 mg, 36 %. ESI(MS) m/z = 484,4 [M+H]⁺

Ejemplo 157

[(3S,9aS)-3-(3-bromoisoxazol-5-il)-3-hidroxi-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 157 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(3-bromoisoxazol-5-il)etan-1-ona (CAS 76596-54-8). Rendimiento de 13,6 mg, 15 %. ESI(MS) m/z = 474,2 [M+H]⁺

Ejemplo 160

[(3S,9aS)-3-hidroxi-3-[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-4-il]-1,4,6,7,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

El ejemplo 160 se sintetizó como se describe para el ejemplo 65, a partir del **intermediario 1S** y 2-bromo-1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-4-il)etan-1-ona (intermediario 70). Rendimiento de 10 mg, 19 %. ESI(MS) m/z = 517,3 [M+H]⁺

Ejemplo 161 y ejemplo 162

[(9aS)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]tiazin-8-il]-(2-cloro-3-metoxi-fenil)metanona

En un tubo de vidrio de 25 ml en argón, S-(((2S)-1-(2-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-cloro-3-metoxibenzoil)piperazin-2-il)metil) etantioato (100 mg, 187 μ mol) en THF (10 ml) se trató con 25 % de metóxido de sodio en metanol (121 mg, 129 μ L, 562 μ mol). La mezcla amarilla se agitó a 20-22 °C en argón durante 1 h. LCMS mostró la formación del producto deseado como un par de diastereómeros. La mezcla de reacción se concentró y se dividió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se evaporó hasta secarse para obtener el producto crudo como un aceite amarillo (95 mg). El producto crudo se purificó mediante SFC, Reprospher 100 PEI, 10 % de MeOH

Ejemplo 161, primer diastereómero de elución, 23 mg (26 %), ESI(MS) $m/z = 455,2$ $[M+H]^+$

Ejemplo 162, segundo diastereómero de elución, 24 mg (27 %), ESI(MS) $m/z = 455,2$ $[M+H]^+$

a) (2-cloro-3-metoxifenil)(4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona

2-(3-cloro-4-fluorofenil)oxirano (210 mg, 1,22 mmol) y (S)-(2-cloro-3-metoxifenil)(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (intermediario 1S, 440 mg, 1,54 mmol) se disolvieron en 7 ml de MeOH y se hicieron reaccionar en el microondas (120 °C, 60 min). Se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (70 g, MeOH en DCM de 0 % a 10 %). El producto se obtuvo como un aceite amarillo (206 mg, 37 %). ESI(MS) $m/z = 457,2$ $[M+H]^+$

b) S-(((2S)-4-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-1-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)piperazin-2-il)metil) etantioato

En un tubo de vidrio de 25 ml en argón, (2-cloro-3-metoxifenil)(4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metanona (175 mg, 383 μmol) se disolvió en THF (3,8 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó TEA (46,5 mg, 64 μL , 459 μmol) seguido de la adición de cloruro de metansulfonilo (48,2 mg, 32,8 μL , 421 μmol) y DMAP (4,68 mg, 38,3 μmol). Se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El material resultante se volvió a disolver en 3 ml de DMSO y se trató con tioacetato de potasio (58,1 mg, 509 μmol). La mezcla de reacción se agitó a RT en argón durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 veces) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 % de heptano a 80 % de EtOAc/heptano) para obtener el producto deseado como un aceite marrón claro (110 mg, 50 %). ESI(MS) $m/z = 515,3$ $[M+H]^+$

c) S-(((2S)-1-(2-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-cloro-3-metoxibenzoil)piperazin-2-il)metil) etantioato

En un tubo de vidrio de 25 ml en argón, a S-(((2S)-4-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-1-(2-(3-

cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)piperazin-2-il)metil) etantioato (110 mg, 213 μmol) en DCM (2,5 ml) se agregó cloruro de tionilo (76,2 mg, 46,7 μL , 640 μmol). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregó por goteo piridina (67,5 mg, 69 μL , 854 μmol) en 0,5 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a 0-2 °C durante 20 min, y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una hora y finalmente se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 2x 10 ml de agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Producto obtenido como un aceite amarillo, usado directamente en la siguiente etapa (105 mg, crudo). ESI(MS) m/z = 535,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 163

Un compuesto de fórmula (I) puede usarse de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

	<u>Por comprimido</u>
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Ejemplo 164

Un compuesto de fórmula (I) puede usarse de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

	<u>Por cápsula</u>
Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg