

INHIBIDORES DE MONOACILGLICEROL LIPASA (MAGL) HETEROCÍCLICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos que resultan útiles para el tratamiento o la profilaxis en un mamífero, y en particular, a inhibidores de monoacilglicerol lipasa (MAGL) destinados al 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. Modulan múltiples procesos fisiológicos, incluyendo neuroinflamación, neurodegeneración y regeneración de tejidos (Iannotti, F.A., *et al.*, *Progress in Lipid Research* **2016**, 62, 107-28). En el cerebro, el endocanabinoide principal, el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), es producido por diacilglicerol lipasas (DAGL) e hidrolizado por la monoacilglicerol lipasa, MAGL. MAGL hidroliza 85 % de 2-AG; el 15 % restante resulta hidrolizado por 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 resulta en la formación de ácido araquidónico (AA), el precursor de las prostaglandinas (PG) y de los leucotrienos (LT). El metabolismo oxidativo del AA se incrementa en los tejidos inflamados. Existen dos rutas enzimáticas principales de oxigenación del ácido araquidónico implicadas en los procesos inflamatorios, la ciclooxigenasa que produce PG y la 5-lipooxigenasa 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 a 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 araquidonoilo, que incluye anandamida (AEA), al igual que otros ácidos grasos libres, se mantienen sin alteraciones. Por otra parte, disminuyen en gran medida los niveles de AA y prostaglandinas derivadas de AA y otros eicosanoides, que incluyen prostaglandina E2 (PGE₂), D2 (PGD₂), F2 (PGF₂) y tromboxano B2 (TXB₂). 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 de los procesos inflamatorios.

La neuroinflamación es un cambio patológico común característico de enfermedades cerebrales, incluyendo, entre otros, 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 proinflamatorio lipopolisacárido (LPS) produce un incremento robusto dependiente del tiempo de los eicosanoides cerebrales que se encuentra marcadamente reducido en ratones Mgll^{-/-}. El tratamiento con LPS también induce un aumento expandido en las citocinas proinflamatorias, que incluyen interleucina-1-a (IL-1-a), IL-1b, IL-6, y factor de necrosis tumoral a (TNF-a) que se previene en los ratones Mgll^{-/-}.

La neuroinflamación se caracteriza por la activación de las células inmunitarias innatas del sistema nervioso central, la microglia 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). De manera importante, la alteración génica y/o farmacológica de la actividad de MAGL también bloquea la activación inducida por LPS de los microgliocitos 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 un inhibidor irreversible de MAGL en modelos preclínicos de neuroinflamación y neurodegeneración (Long, J.Z., *et al.*, *Nature Chemical Biology* **2009**, 5, 37). La inyección sistémica de dicho inhibidor sintetiza 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, al igual que la prevención de la producción de citocinas y activación de microglía luego de la neuroinflamación inducida por LPS (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, 334, 809), que en suma confirma que MAGL es una diana pasible de recibir el fármaco.

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

Además, los oligodendrocitos (OL), las células mielinizantes 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 tanto la inhibición farmacológica como la inhibición 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). Adicionalmente, la inhibición farmacológica de MAGL aumenta la cantidad de OL mielinizantes en el cerebro de los ratones, lo que sugiere que la inhibición de MAGL puede promover la diferenciación de OPC en los OL mielinizantes *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 modelos de ratón de esclerosis múltiple progresiva (Feliu A. *et al.*, *Journal of Neuroscience* **2017**, 37 (35), 8385).

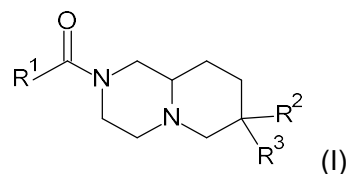
Finalmente, en los últimos años, se ha debatido intensamente sobre la importancia del metabolismo en investigaciones sobre el cáncer, en especial, el metabolismo lipídico. Los investigadores consideran que la síntesis *de novo* de los ácidos grasos cumple

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 tumorigénesis, incluso en glioblastoma (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), 846856).

En conclusión, la supresión de la acción y/o la activación de MAGL es una prometedora nueva estrategia terapéutica para el tratamiento o prevención de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y trastornos mentales. Además, la supresión de la acción y/o de la activación de MAGL es una prometedora nueva estrategia terapéutica para proporcionar neuroprotección y regeneración de la mielina. Consecuentemente, existe una necesidad médica no satisfecha de nuevos inhibidores de MAGL.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

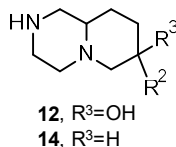
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico,



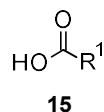
en donde R¹ a R³ son como se definen en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso de fabricación de los compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, que comprende:

- (a) hacer reaccionar una amina **12** o **14**, en donde R² es como se define en la presente y R³ es hidroxilo (**12**) o hidrógeno (**14**)



con un ácido carboxílico **15**, en donde R¹ es como se define en la presente



en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, DCC, EDCI, HOBt, TBTU o T₃P, y una base, tal como base de Huenig, trietilamina o DMAP, para obtener dicho compuesto de fórmula (I), en donde R³ es hidroxilo o hidrógeno, y opcionalmente, siempre que R³ sea hidroxilo,

- (b) alquilar el alcohol R³ mediante tratamiento de este con una base apropiada, tal como NaH, KH, NaHMDS, LiHMDS o LDA, preferentemente, con NaH, seguido de la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o cicloalquilo, tal como MeI, EtI, iPrI o CyPrI, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R³ es alcoxi o cicloalcoilo, o
- (c) transformar el alcohol R³ en un halógeno haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) en donde R³ es hidroxilo con (i) un ácido, por ejemplo, HCl, HBr, HI, POCl₃, SOCl₂ o PBr₃; o (ii) con un reactivo aminosulfurano adecuado, tal como DAST, o (iii) un reactivo de sulfonilación, tal como cloruro de mesilo, seguido de la reacción del éster de sulfonato intermediario con un halogenuro, por ejemplo, NaF, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R³ es halógeno.

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, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, 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, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador terapéuticamente inerte.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la inhibición de la monoacilglicerol lipasa (MAGL) en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para 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 la utilización de un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, 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 con dolor en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en un método de inhibición de la monoacilglicerol lipasa en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, 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, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, 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 con dolor en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la monoacilglicerol lipasa en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, 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 un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o a 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 con dolor en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir la monoacilglicerol lipasa en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el mamífero.

En un aspecto adicional, 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, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el mamífero.

En un aspecto adicional, 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, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con 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, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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 cualquiera de los métodos o procesos divulgados, se pueden combinar en cualquier combinación, excepto las combinaciones en donde al menos algunas de tales características y/o etapas son mutuamente excluyentes. La invención no se limita a los detalles de cualquiera de las formas de realización anteriores. La invención abarca cualquier característica novedosa, o cualquier combinación novedosa, de las características 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 las etapas de acuerdo con cualquier método o proceso divulgado de este modo.

El término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente o multivalente, por ejemplo, monovalente o bivalente, lineal o ramificado saturado de 1 a 6 átomos de carbono (“C₁₋₆-alquilo”), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo presenta 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Entre algunos ejemplos no limitativos de alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, isobutilo, 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 la porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno. En algunas formas de realización preferidas, el grupo alcoxi contiene 1 a 6 átomos de carbono (“C₁₋₆-alcoxi”), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En otras formas de realización, el grupo alcoxi presenta 1 a 4 átomos de carbono. Aun en otras formas de realización, el grupo alcoxi contiene 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). Ejemplos de particular preferencia, pero no limitativos de “halógeno” o “halo”, son fluoro (F) y cloro (Cl).

El término “cicloalquilo” como se utiliza en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado con 3 a 14 átomos de carbono de anillo (“C₃₋₁₂-cicloalquilo”), preferentemente, 3 a 12 átomos de carbono de anillo, con mayor preferencia, 3 a 10 átomos de carbono de anillo, aun con mayor preferencia, 3 a 8 átomos de carbono de anillo, con máxima preferencia, 3 a 6 átomos de carbono de anillo. En algunas formas de realización preferidas, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado con 3 a 8 átomos de carbono de anillo. “Cicloalquilo bicíclico” se refiere a porciones cicloalquilo que consisten en dos carbociclos saturados que presentan dos átomos de carbono en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una

cadena de uno o dos átomos de anillo, y a porciones espirocíclicas, es decir, los dos anillos están conectados mediante un átomo de anillo común. En una forma de realización, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono de 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 "heterociclilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado monocíclico o bicíclico, preferentemente, monocíclico con 3 a 14 átomos de anillo ("C₂-C₁₃-heterociclilo"), preferentemente, con 5 a 14 átomos de anillo, con mayor preferencia, con 3 a 8 átomos de anillo, en donde 1, 2 o 3 de dichos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono. Preferentemente, 1 a 2 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N y O, siendo los átomos de anillo restantes de carbono. "Heterociclilo bicíclico" se refiere a porciones heterocíclicas que consisten en dos ciclos que presentan dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos de anillo, y a porciones espirocíclicas, es decir, los dos anillos están conectados mediante un átomo de anillo común. Entre algunos ejemplos no limitativos de grupos de heterociclilo monocíclico se incluyen 1,2-dihidropiridin-5-ilo, azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilo, 2-azaspiro[3.3]heptan-2-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-ilo, 2-azaspiro[3.4]octan-2-ilo, 5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-ilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo), tiomorfolino, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, tetrahidrofuranilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-ilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidropiran-2-ilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, piperazinilo (por ejemplo, piperazin-1-ilo), morfolino, morfolin-2-ilo y morfolin-3-ilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que presenta un total de 6 a 14 miembros de anillo ("C₆₋₁₄-arilo"), preferentemente, 6 a 12 miembros de anillo, y con mayor preferencia, 6 a 10 miembros de anillo, y en donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático. Un ejemplo de preferencia, pero no limitativo, de arilo incluye fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente o multivalente, preferentemente, bicíclico, que presenta un total de 5 a 14 miembros de anillo ("C₁₋₁₃-heteroarilo"), preferentemente, 5 a 12 miembros

de anillo, con mayor preferencia, 5 a 10 miembros de anillo, con máxima preferencia, 5 a 6 miembros de anillo, en donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y por lo menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos. Preferentemente, “heteroarilo” se refiere a un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. Con mayor preferencia, “heteroarilo” se refiere a un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O y N. Algunos ejemplos no limitativos de heteroarilo incluyen piridazinilo (por ejemplo, piridazin-4-ilo), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-6-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 1,3-benzoxazol-7-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-4-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-triazol-4-ilo, 2H-triazol-4-ilo) y tetrazolilo (por ejemplo, 2H-tetrazol-5-ilo).

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo, como se definió anteriormente, unido a la porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno.

El término “hidroxi” se refiere a un grupo -OH.

El término “amino” se refiere a un grupo -NH₂.

El término “oxo” se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O).

El término “alcoxicarbonilo” se refiere a un grupo alquil-O-C(O)- (comúnmente denominado “éster de ácido carboxílico”), en donde alquilo es como se define en la presente.

El término “carboxi” se refiere a un grupo -C(O)OH (comúnmente denominado “ácido carboxílico”).

El término “alquenilo” denota un grupo hidrocarburo lineal o ramificado monovalente o bivalente de 2 a 6 átomos de carbono que comprende por lo menos un doble enlace C-C (“C₂-C₆-alquenilo”), por ejemplo, 1 o 2 dobles enlaces C-C. En formas de realización particulares, el alquenilo presenta 2 a 4 átomos de carbono con por lo menos un doble enlace C-C, por ejemplo, 1 o 2 dobles enlaces C-C. Entre los ejemplos de alquenilo se incluyen etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo (por ejemplo, (Z)-but-1-enilo), isobutenilo, alilo, 2-metilalilo, 2-metilprop-1-enilo

y propa-1,2-dienilo.

El término "hidroxicicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se define en la presente, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo ha sido sustituido por un grupo hidroxilo. Preferentemente, el término "hidroxicicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno, con mayor preferencia, 1 átomo de hidrógeno del grupo alquilo, han sido sustituidos por un grupo hidroxilo. Un ejemplo de preferencia, pero no limitativo, de un grupo hidroxicicloalquilo es hidroxiciclopropilo (por ejemplo, 1-hidroxiciclopropilo).

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 agregando 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 básico, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polilimina y similares. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico particulares de 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 retirar en el punto adecuado. Los ejemplos de grupos protectores son grupos protectores amino, grupos protectores carboxi o grupos

protectores hidroxí. 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", de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 5a ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener diversos 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.

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

La abreviatura "MAGL" se refiere al enzima monoacilglicerol lipasa. Las expresiones "MAGL" y "monoacilglicerol lipasa" se usan indistintamente en la presente.

El término "tratamiento" como se utiliza 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 de un paciente a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el paciente o 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, en especial, 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

aguda o crónica 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 nervios periféricos ramificados del sistema nervioso periférico (SNP). La neuroinflamación crónica está asociada a las 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, que incluye 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 que interviene en los 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

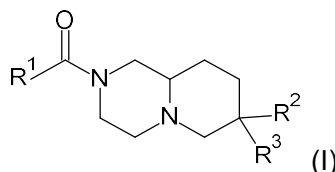
cuando la exposición a sustancias tóxicas naturales o artificiales (neurotoxinas) altera la actividad normal del sistema nervioso de forma tal que causa daño al tejido nervioso. Los ejemplos de neurotoxicidad incluyen, entre otros, neurotoxicidad generada por la exposición a sustancias utilizadas en 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 un neoplasma o un tumor que se genera del crecimiento celular anormal no controlado (dichas 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 sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) C₆-C₁₄-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-



alcoxi, halógeno y un grupo

(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, C_{1-6} -alcoxi, $-B(OH)_2$, heteroarilo de 5 a 6 miembros, C_{1-6} -alquilo y amino, y

(iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alquilo y oxo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

(ii) C_{3-14} -cicloalquilo,

(iii) C_6 - C_{14} -arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

(iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} -alquilo, halo- C_{1-6} -alquilo y oxo, y

(v) heteroariloxi de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} -alquilo, halo- C_{1-6} -alquilo y oxo, y

(vi) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} -alquilo, halo- C_{1-6} -alquilo y oxo,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alcoxi, C_{3-14} -cicloalquiloxi e hidroxilo,

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alquilo, hidroxilo- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxycarbonilo, C_{1-6} -alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo, amino, carboxilo, C_{1-6} -alquil-C(O)-NH-, C_{2-6} -alquenil-C(O)-NH-, carboxilo-NH-, oxo, C_{3-14} -cicloalquilo e hidroxilo- C_{3-14} -cicloalquilo,

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y $-\text{CH}=\text{CH}-$,

A se selecciona del grupo que consiste en $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros, y

n es 1, 2, 3 o 4.

La invención proporciona además las siguientes formas de realización enumeradas (E) de acuerdo con el primer aspecto A1:

E1 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} -

alcoxi, halógeno y un grupo



(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilo y amino, y

(iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alquilo y oxo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

(ii) C_{3-14} -cicloalquilo,

(iii) $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

(iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo y oxo, y

(v) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo y oxo,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₁₄-cicloalquiloxi e hidroxilo,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo, amino, carboxi, C₁₋₆-alquil-C(O)-NH-, C₂₋₆-alquienil-C(O)-NH-, carboxi-NH-, oxo, C₃₋₁₄-cicloalquilo e hidroxilo-C₃₋₁₄-cicloalquilo,

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -CH=CH-,

A se selecciona del grupo que consiste en C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros, y

n es 1, 2, 3 o 4.

E2 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o E1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:

(4-fluorofenil)-[7-(4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona.

E3 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1 o E1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, siempre que el compuesto de fórmula (I) no se seleccione del grupo que consiste en:

(4-fluorofenil)-[7-(4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-

bromo-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-bromo-3-metoxifenil)metanona;clorhidrato,

[(7R,9aR)-7-fenil-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-bromo-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-6-fluorofenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-clorofenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-6-metilpiridin-3-il)metanona,

[(7R,9aR)-7-fenil-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-propan-2-iloxifenil)metanona;clorhidrato,

[(7R,9aR)-7-fenil-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanona,

[(7R,9aR)-7-fenil-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-1-propan-2-ilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanona,

[(7S,9aS)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-bromo-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-fenil-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-1-metilpirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metanona,

[(7R,9aR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-bromo-3-metoxifenil)metanona,

[(7S,9aS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-bromo-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7S,9aS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-5-metoxipiridin-3-il)metanona,

(4-cloro-3-metil-[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-5-ilo)-[rac-(7R,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[(7R,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-3-metil-[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-5-il)metanona,

[(7S,9aS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-3-metil-[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-5-il)metanona,

(4-cloro-3-metil-1H-indazol-5-ilo)-[rac-(7R,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(4-cloro-[1,2]tiazolo[5,4-b]piridin-5-ilo)-[rac-(7R,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(4-cloro-3-metil-1H-indazol-5-ilo)-[rac-(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(4-cloro-3-metil-1H-indazol-5-ilo)-[rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-

a]pirazin-2-il]-(4-cloro-3-metil-1H-indazol-5-il)metanona,

[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(4-cloro-3-metil-1H-indazol-5-il)metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[(7S,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[2-cloro-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-[rac-(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[2-cloro-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-[rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-fluoro-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-fluoro-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-metoxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-metoxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-metil-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

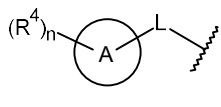
(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-metil-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(6-metoxipiridin-2-il)metanona y

(6-amino-4-cloropiridin-3-ilo)-[rac-(7R,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona.

E4 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) C₆-C₁₄-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi,



halógeno y un grupo

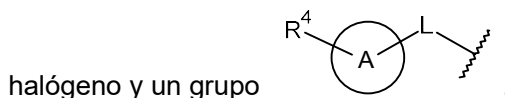
(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxil, C₁₋₆-alcoxi, -B(OH)₂, heteroarilo de 5 a 6 miembros, C₁₋₆-alquilo, y amino, y

(iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo.

E5 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) C₆-C₁₄-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes

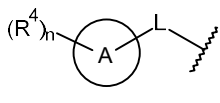
seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi,



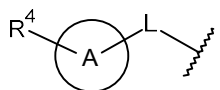
(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo y amino, y

(iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo.

E6 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un grupo



E7 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un grupo

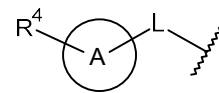


E8 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente



del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y un grupo

E9 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente



del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y un grupo

E10 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
- (ii) C_{3-14} -cicloalquilo,
- (iii) C_6 - C_{14} -arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
- (iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con C_{1-6} -alquilo, y
- (v) heteroariloxi de 5 a 14 miembros sustituido con halógeno.

E11 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
- (ii) C_{3-14} -cicloalquilo,
- (iii) C_6 - C_{14} -arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, y
- (iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo- C_{1-6} -alquilo.

E12 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) halo- C_6 - C_{14} -arilo, y
- (ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo- C_{1-6} -alquilo.

E13 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) clorofenilo,
- (ii) 3-cloro-4-fluoro-fenilo, y
- (iii) piridilo sustituido con CF_3 .

E14 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (iv) clorofenilo y
- (v) piridilo sustituido con CF_3 .

E15 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E14, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 es hidrógeno o hidroxilo.

E16 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E14, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^3 es hidroxilo.

E17 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E1 a E16, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alquilo, hidroxilo- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxycarbonilo, C_{1-6} -alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo y oxo.

E18 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E16, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxycarbonilo, C_{1-6} -alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo y oxo.

E19 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E16, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo.

E20 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E16, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro e hidroxilo.

E21 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde L es un enlace covalente.

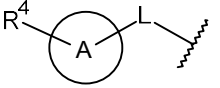
E22 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E21, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros.

E23 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E21, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidínilo.

E24 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de A1 y E2 a E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) C_6 - C_{14} -arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} -

alcoxi, halógeno y un grupo ,

(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilo y amino, y

(iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alquilo y oxo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno,

(ii) C₃₋₁₄-cicloalquilo,

(iii) C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, y

(iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo-C₁₋₆-alquilo,

R³ es hidrógeno o hidroxilo,

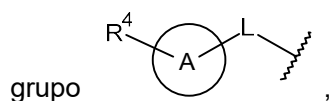
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo y oxo,

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -CH=CH-, y

A se selecciona del grupo que consiste en C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros.

E25 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1, E1 y E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un



R² se selecciona del grupo que consiste en:

(i) halo-C₆-C₁₄-arilo, y

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo-C₁₋₆-alquilo,

R³ es hidroxilo,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo,

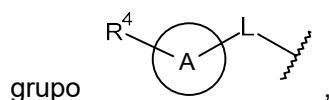
L es un enlace covalente, y

A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros

y heterociclilo de 5 a 14 miembros.

E26 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1, E1 y E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y un



R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) clorofenilo y
- (ii) piridilo sustituido con CF_3 ,

R^3 es hidroxilo,

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro e hidroxilo,

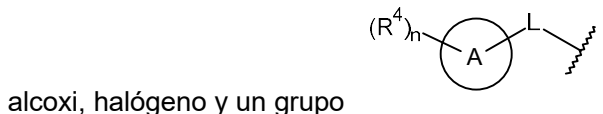
L es un enlace covalente, y

A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidinilo.

E27 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1, E1 y E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) C_6 - C_{14} -arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} -



- (ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilo y amino, y

- (iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1

a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo,

R² se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) C₁₋₆-alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
- (ii) C₃₋₁₄-cicloalquilo,
- (iii) C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, y
- (iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo-C₁₋₆-alquilo,

R³ es hidrógeno o hidroxilo,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alcoxycarbonil-NH-, hidroxilo y oxo,

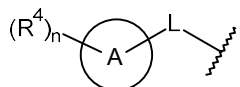
L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -CH=CH-,

A se selecciona del grupo que consiste en C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros, y

n es 1 o 2.

E28 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1, E1 y E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un



grupo

R² se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) halo-C₆-C₁₄-arilo, y

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con halo-C₁₋₆-alquilo,

R³ es hidroxí,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxí,

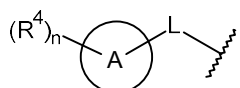
L es un enlace covalente,

A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros, y

n es 1 o 2.

E29 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1, E1 y E3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y un



grupo

R² se selecciona del grupo que consiste en:

(i) clorofenilo,

(ii) 3-cloro-4-fluoro-fenilo, y

(iii) piridilo sustituido con CF₃,

R³ es hidroxí,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro e hidroxí,

L es un enlace covalente,

A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidinilo, y

n es 1 o 2.

E30 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto de

fórmula (I) no se selecciona del grupo que consiste en:

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil)metanona,

[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil)metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)metanona,

[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil)metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-fluoro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)metanona,

5-[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-6-cloro-1-metilpiridin-2-ona;

5-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-6-cloro-1-metilpiridin-2-ona;

3-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]-1,3-oxazolidin-2-ona;

1-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]imidazolidin-2-ona;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(4-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[3-(4-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]metanona,

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-fluoro-3-morfolin-4-ilfenil)metanona,

ter-butil-4-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-fluorofenil]piperazin-1-carboxilato;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-fluoro-3-piperazin-1-ilfenil)metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-hidroxi-7-(2-metilpropil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-ciclopentil-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-

bromo-3-[(Z)-2-feniletenil]fenil]metanona,

[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-bromo-3-[(E)-2-feniletenil]fenil]metanona,

ter-butilN-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromofenil]etenil]fenil]carbamato;

N-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromofenil]etenil]fenil]prop-2-enamida,

4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromo-fenil]vinil]-N-metil-benzamida,

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-hidroxiifenil]metanona,

4-(3-((7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-2-fluorofenil)piperazin-2-ona;

4-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]piperazin-2-ona;

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)fenil]metanona,

[(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]metanona,

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]metanona,

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-fluorofenil)metanona,

[(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-fluorofenil)metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxi-piperidin-1-il]fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxi-piperidin-1-il]fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)fenil]metanona,

[2-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)fenil]-[rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidin-1-il]fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-3-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1H-pirazol-3-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1,2-tiazol-3-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2,4-tiadiazol-3-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7R,9aS)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]metanona,

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[4-cloro-5-(1H-pirazol-3-ilo)piridin-3-il]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-

a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-3-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-4-il)fenil]metanona,

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-3-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[4-metil-5-(1H-pirazol-3-ilo)piridin-3-il]metanona,

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-hidroxi-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona y

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona.

E31 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con A1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto de fórmula (I) no se selecciona del grupo que consiste en:

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]metanona,

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]metanona,

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona,

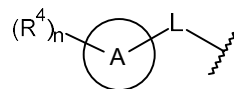
[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-

pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-
 pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]metanona,
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-
 pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]metanona,
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-
 pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-
 il]fenil]metanona,
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-
 pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-3-il)fenil]metanona,
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-
 pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1H-pirazol-3-il)fenil]metanona,
 [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-
 pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona,
 [(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-
 a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-metoxifenil]metanona,
 [(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-
 a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metanona y
 [(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-
 pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)fenil]metanona.

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

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) C₆-C₁₄-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes
 seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-



alcoxi, halógeno y un grupo

(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo y amino, y

(iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alcoxycarbonil-NH-, hidroxil y oxo,

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -CH=CH-,

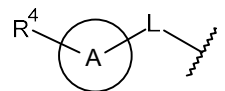
A se selecciona del grupo que consiste en C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros, y

n es 1 o 2.

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

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) C₆-C₁₄-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-



alcoxi, halógeno y un grupo

(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo y amino, y

(iii) heterociclilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1

a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆-alquilo y oxo,

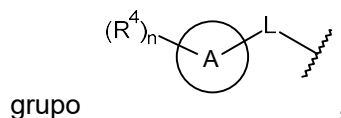
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alcoxycarbonil-NH-, hidroxi y oxo,

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -CH=CH-, y

A se selecciona del grupo que consiste en C₆-C₁₄-arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros.

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

R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un



R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxi,

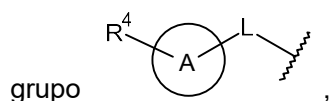
L es un enlace covalente,

A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 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 de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ es C₆-C₁₄-arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alcoxi, halógeno y un



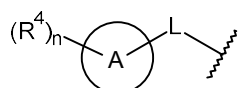
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo,

L es un enlace covalente, y

A se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo de 5 a 14 miembros.

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 de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y un



grupo

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro e hidroxilo,

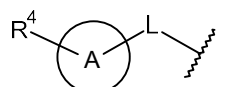
L es un enlace covalente,

A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidinilo, 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 de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y un



grupo

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro e hidroxilo,

L es un enlace covalente, y

A se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo y azetidinilo.

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

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
- (ii) C_{3-14} -cicloalquilo,
- (iii) C_6 - C_{14} -arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, y
- (iv) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con C_{1-6} -alquilo, y

R^3 es hidrógeno o hidroxilo.

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

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) halo- C_6 - C_{14} -arilo, y
- (ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con C_{1-6} -alquilo, y

R^3 es hidroxilo.

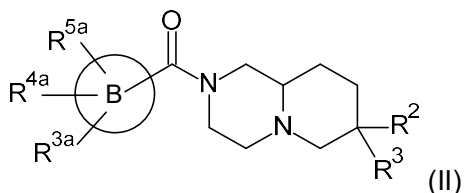
En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) clorofenilo y
- (ii) piridilo sustituido con CF_3 , y

R^3 es hidroxilo.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II)



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

(a) B es fenilo,

R² es fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi e hidroxilo,

R^{3a} es hidrógeno o halógeno,

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en:

(i) heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alcoxycarbonilo e hidroxicicloalquilo, y

(ii) heteroarilo y

R^{5a} es hidrógeno, o

(b) B es fenilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en:

(i) heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo,

(ii) heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y

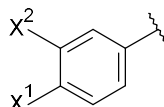
haloalquilo, y

(iii) cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi e hidroxí, y

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi y heteroarilo, o

(c) B es fenilo,

R^2 es , en donde X^1 y X^2 son, cada uno independientemente, halógeno,

R^3 es hidroxí, y

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, alquilo y alcoxi,

(d) B es heteroarilo o heterociclilo,

R^2 es fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R^3 es hidroxí, y

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, amino y oxo, o

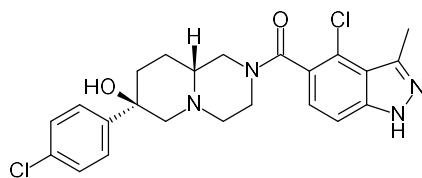
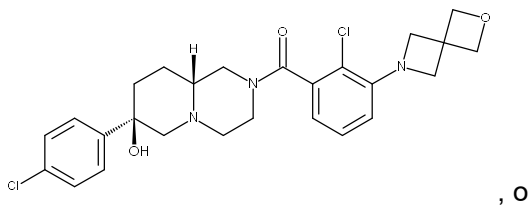
(e) B es fenilo,

R^2 es alquilo o haloalquilo,

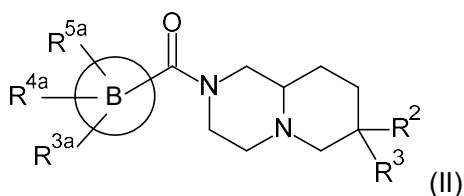
R^3 es hidroxí, y

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y alcoxi,

siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:



En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II)



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

(a) B es fenilo,

R^2 es fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi e hidroxilo,

R^{3a} es hidrógeno o halógeno,

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en:

(i) heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alcóxicarbonilo e hidroxicicloalquilo, y

(ii) heteroarilo y

R^{5a} es hidrógeno, o

(b) B es fenilo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo,

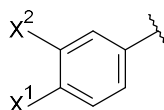
(ii) heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo, y

(iii) cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi e hidroxilo, y

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi y heteroarilo, o

(c) B es fenilo,

R^2 es , en donde X^1 y X^2 son, cada uno independientemente, halógeno,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi e hidroxilo, y

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, alquilo y alcoxi,

(d) B es heteroarilo o heterociclilo,

R^2 es fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi e hidroxi, y

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, amino y oxo, o

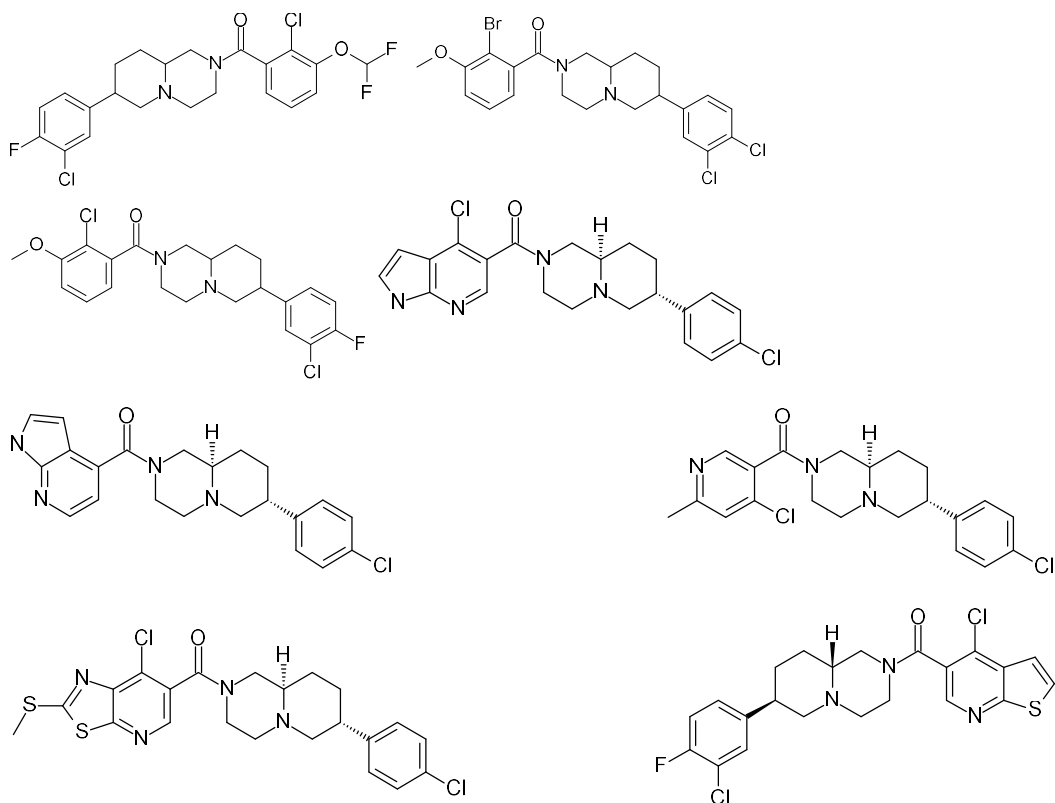
(e) B es fenilo,

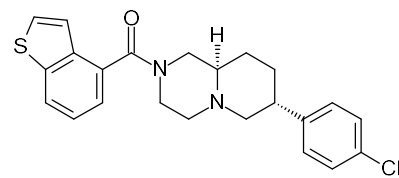
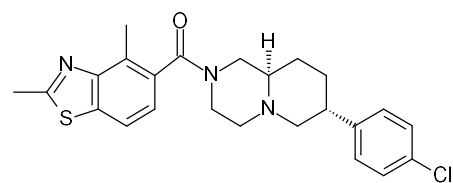
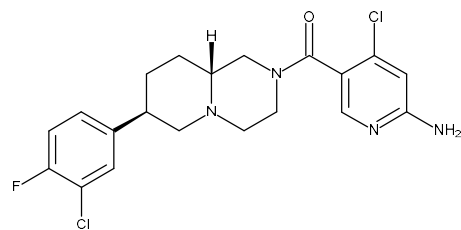
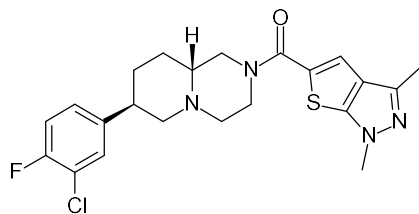
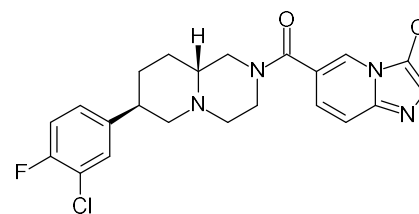
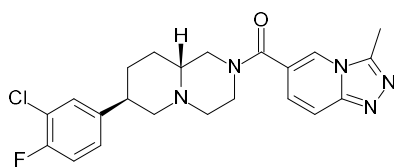
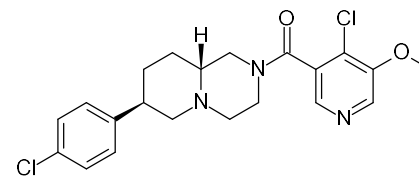
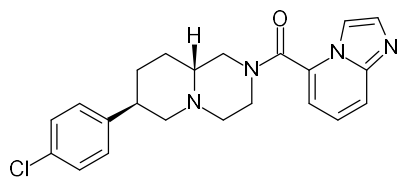
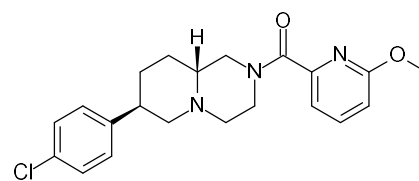
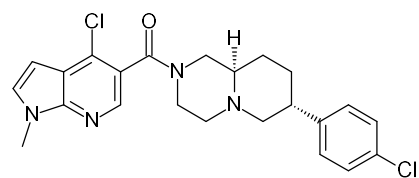
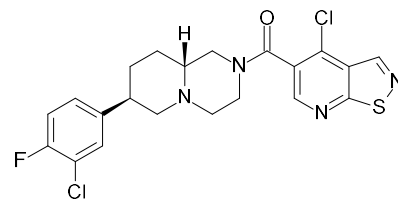
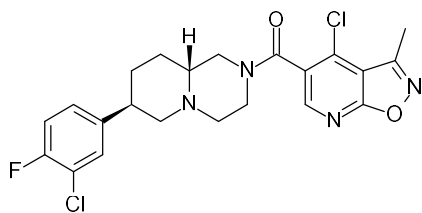
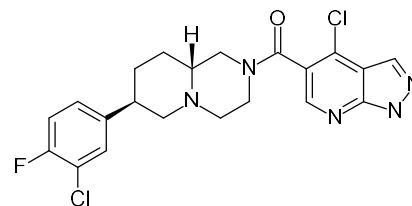
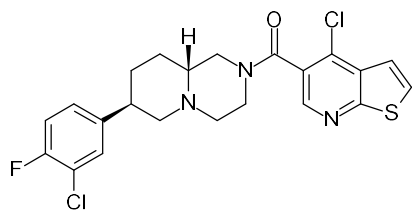
R^2 es alquilo o haloalquilo,

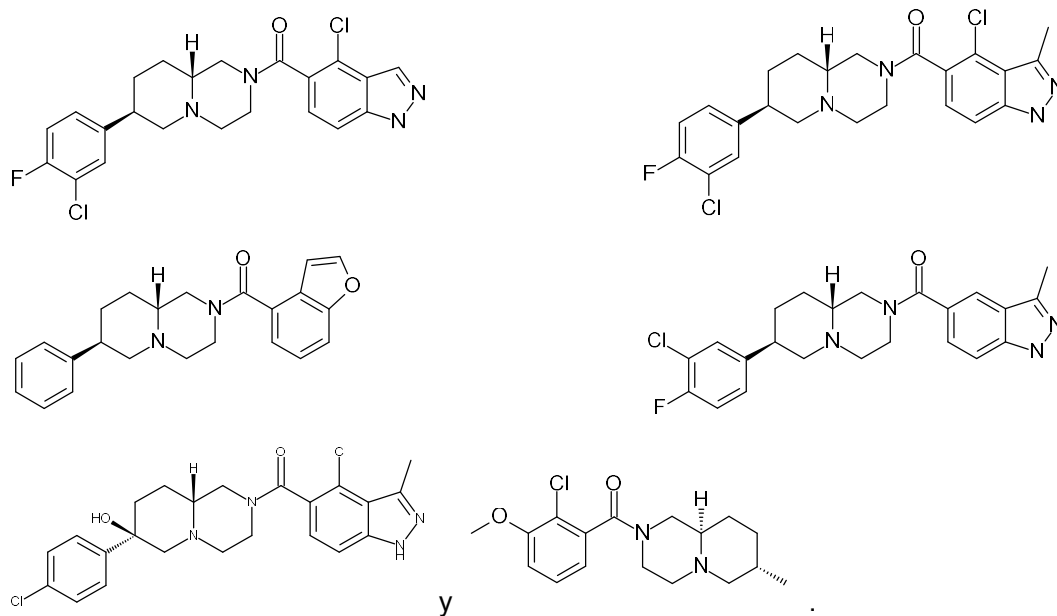
R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi e hidroxi, y

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y alcoxi,

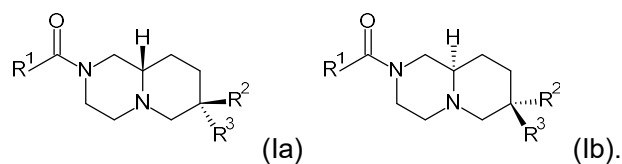
siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:



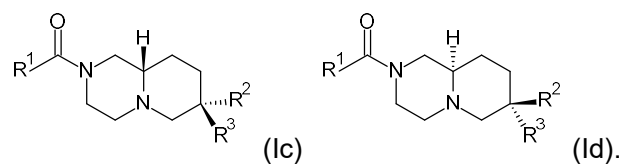




En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, en donde los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Ia) o (Ib)



En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, en donde los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Ic) o (Id)



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 describe en la presente, en especial sales de clorhidrato. En otra forma de realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula (I) se etiquetan isotópicamente mediante la sustitución de uno o más átomos en los mismos por un átomo que presente una masa atómica o número másico diferente. Dichos compuestos etiquetados isotópicamente (es decir, etiquetados radioactivamente) de fórmula (I) se consideran comprendidos dentro del alcance de la presente divulgación. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula (I) se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, fluoro, 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 e ^{125}I , respectivamente. Determinados compuestos etiquetados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, resultan útiles en estudios de distribución en los tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , resultan particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede enriquecerse con 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 o 99 por ciento de un isótopo dado.

La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* incrementada o necesidades de dosis menores.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede resultar útil en estudios de topografía de emisión de positrones (TEP) para el examen del nivel de ocupación de receptores de sustrato. Los compuestos etiquetados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por la persona del oficio de nivel medio o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos tal como se explican posteriormente, utilizando un reactivo apropiadamente etiquetado isotópicamente en lugar del reactivo no etiquetado utilizado anteriormente.

Procedimientos de fabricación

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los esquemas generales siguientes. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por la persona del oficio de nivel medio. Los sustituyentes e índices utilizados en la

descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente, a menos que se indique lo contrario.

Si uno de los materiales de inicio, intermediarios o compuestos de la Fórmula (I) contienen uno o más grupos funcionales que no son estables o que reaccionan en condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, los grupos protectores apropiados (tal como se describe, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Chemistry*, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 5.^a edición, 2014, Wiley, Nueva York) se pueden introducir antes de la etapa crítica de aplicar los métodos conocidos en el estado de la técnica. Estos grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior de la síntesis mediante métodos estándar descritos en la literatura.

En el caso de que los materiales de inicio o intermediarios contengan centros estereogénicos, pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, los cuales pueden separarse mediante métodos bien conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, HPLC quiral, cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral o cristalización quiral. Los compuestos racémicos pueden, por ejemplo, separarse en sus antípodas mediante sales diastereoméricas mediante cristalización con ácidos ópticamente puros o mediante la separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos utilizando un adsorbente quiral o un eluyente quiral. Resulta igualmente posible separar los materiales de inicio y los intermediarios que contienen centros estereogénicos para proporcionar materiales de inicio e intermediarios diastereoméricamente/enantioméricamente enriquecidos. La utilización de tales materiales de inicio e intermediarios diastereoméricamente/enantioméricamente enriquecidos en la síntesis de compuestos de fórmula (I) típicamente conduce a los compuestos diastereoméricamente/enantioméricamente enriquecidos respectivos de fórmula (I).

Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que, en la síntesis de compuestos de fórmula (I), no deseada de otro modo, se aplicará una “estrategia de grupo de protección ortogonal”, permitiendo el corte de varios grupos protectores uno cada vez sin afectar otros grupos protectores en la molécula. El principio de protección ortogonal es bien conocido en el estado de la técnica y también ha sido 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).

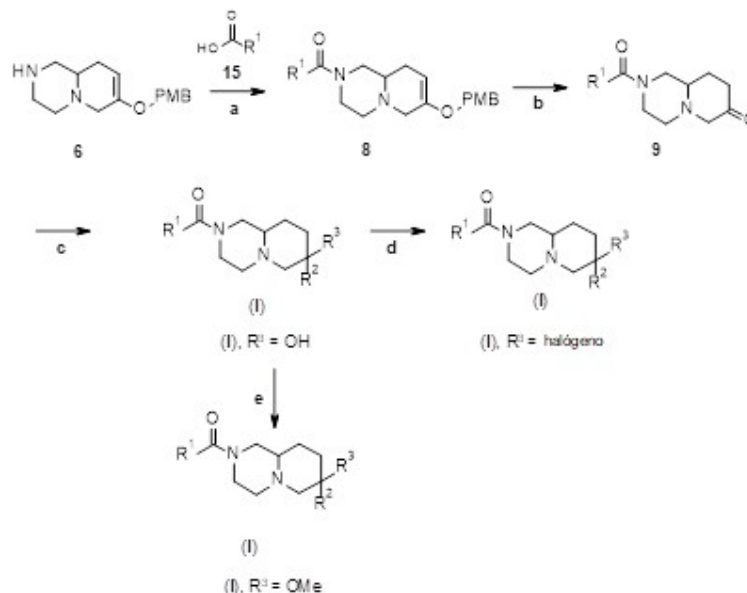
Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que la secuencia de reacciones

puede modificarse dependiendo de la reactividad y naturaleza de los intermediarios.

En mayor detalle, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, 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 la persona del oficio de nivel medio. Además, para condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a las reacciones indicadas, 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 ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que debe utilizarse, siempre que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y de que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Resulta conveniente llevar a cabo las reacciones indicadas en un intervalo de temperaturas de entre -78 °C y la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, de acuerdo con muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 h y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los intermediarios y compuestos indicados. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en los esquemas; sin embargo, de acuerdo con los materiales de inicio y su reactividad respectiva puede alterarse libremente la secuencia de las etapas de reacción.

En el caso de que los materiales de inicio o intermediarios no se encuentren disponibles comercialmente o su síntesis no se encuentre descrita en la literatura, pueden prepararse análogamente a los procedimientos existentes para análogos próximos o tal como se describe de manera general en la sección experimental.

Los compuestos de fórmula (I), en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la presente, en particular en donde R^3 es hidroxilo, alcoxi o halógeno, más particularmente hidroxilo, metoxi o F, pueden sintetizarse de acuerdo con el procedimiento general detallado en el *Esquema 1*.

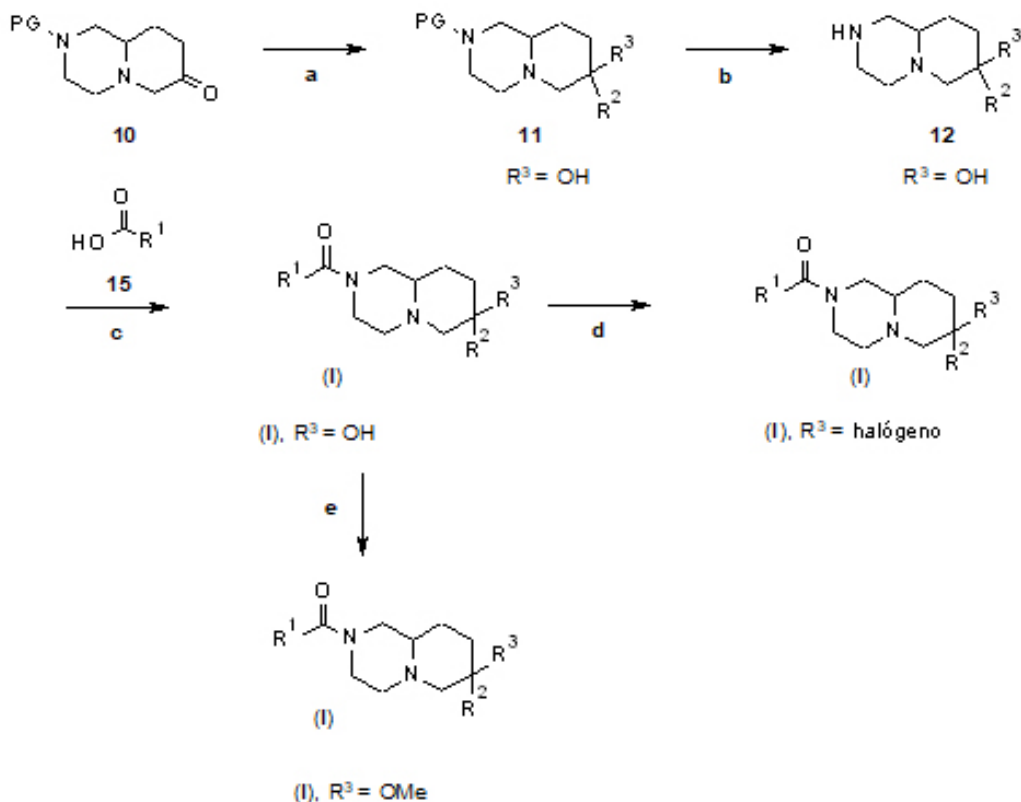


Esquema 1

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la amina secundaria protegida con PMB **6** (obtenible, por ejemplo, mediante el procedimiento general indicado de manera general en el *Esquema 3*), puede acilarse con un ácido carboxílico adecuado **15** utilizando reactivos de acoplamiento, tales como DCC, HATU, EDCI, HOBt o TBTU, preferentemente, T_3P y una base como la base de Huenig, trietilamina o DMAP en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida, DMA, DCM o dioxano, preferentemente, de entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$, proporcionando el intermediario correspondiente **8** (*Esquema 1*, etapa a). La eliminación del grupo protector PMB utilizando condiciones ácidas, tales como el tratamiento con AcOH, TFOH, MsOH, TsOH, o preferentemente, TFA puro, en un solvente como tolueno o DCM, opcionalmente en presencia de anisol o 1,3-dimetoxibenceno, preferentemente, en DCM y en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferentemente, a temperatura ambiente, proporciona el compuesto cetona **9** (ver, por ejemplo, el intermediario **I-5**, etapa b). El tratamiento de los intermediarios cetona **9** con un fenilo o un reactivo alquilo de *Grignard* o con reactivos trimetil(trifluorometil)silano y TBAF en un solvente como éter dietílico o THF, preferentemente, THF finalmente en presencia de un ácido de Lewis, tal como LiCl, MgCl_2 , AlCl_3 , preferentemente, CeCl_3 y en un intervalo de temperaturas de entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, proporciona el compuesto

correspondiente de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente y en donde R^3 es hidroxí (etapa c). Alternativamente, el tratamiento con un reactivo bromuro de heteroarilo adecuado, tal como 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina, con una solución de n-BuLi en hexanos en un solvente como éter dietílico, THF, tolueno o una mezcla de estos, preferentemente, tolueno, y en un intervalo de temperaturas de entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en presencia de un intermediario cetona **9**, proporciona el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente y en donde R^3 es hidroxí (etapa c). La porción de alcohol terciario de (**I**) puede transformarse además en un halógeno, preferentemente, en F, utilizando condiciones conocidas en el estado de la técnica (por ejemplo, mediante reacción (I) con HCl, HBr, HI, POCl_3 , SOCl_2 o PBr_3 o con un reactivo aminosulfurano adecuado, tal como DAST o mediante la conversión en primer lugar del alcohol en (I) a un éster de sulfonato, tal como mesilato, en la primera etapa, seguido de la reacción de dicho éster de sulfonato con, por ejemplo, NaF, para rendir el compuesto de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente y en donde R^3 es halógeno (*Esquema 1*, etapa d). Además, los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 es un halógeno pueden transformarse en compuestos de fórmula (I) en donde R^3 es otro halógeno mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. La porción de alcohol terciario de (**I**) puede transformarse adicionalmente en un alcoxi, preferentemente, en metoxi, mediante tratamiento con una base apropiada, tal como NaH, KH, NaHMDS, LiHMDS o LDA, preferentemente, con NaH en un solvente como DMF, THF, dioxano o una mezcla de estos, preferentemente, DMF y en un intervalo de temperaturas de entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura ambiente, preferentemente, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o cicloalquilo, tal como MeI, EtI, *i*PrI o CyPrI, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente y en donde R^3 es metoxi (*Esquema 1*, etapa e).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la presente, en particular en donde R^3 es hidroxí, halógeno o alcoxi, más particularmente hidroxí, F o metoxi, pueden sintetizarse de acuerdo con el procedimiento general indicado de manera general en el *Esquema 2a*.

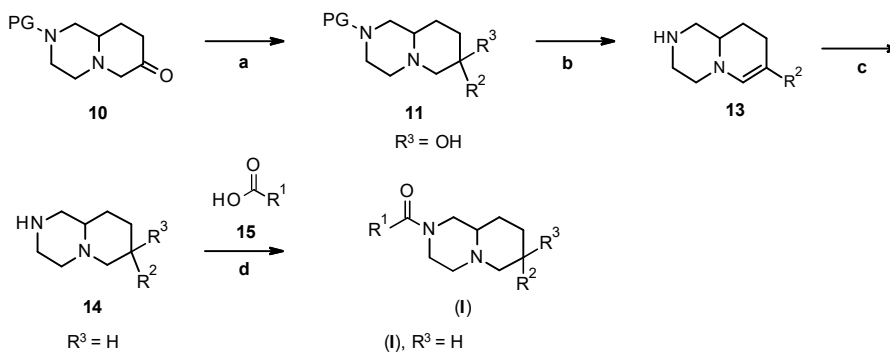


Esquema 2a

De acuerdo con lo anterior, el tratamiento de los intermediarios cetona protegidos **10** (obtenibles, por ejemplo, mediante el procedimiento general detallado en el *Esquema 3*), en donde PG es un grupo protector, tal como Boc (ver, por ejemplo, el intermediario **I-1**) con un fenilo o un reactivo alquilo de *Grignard* o con reactivos trimetil(trifluorometil)silano y TBAF en un solvente como éter dietílico o THF, preferentemente, THF finalmente en presencia de un ácido de Lewis, tal como LiCl, MgCl₂, AlCl₃, preferentemente, CeCl₃ y en un intervalo de temperaturas de entre -78 °C y 25 °C, preferentemente, a 0 °C, proporciona el intermediario correspondiente **11**, en donde R¹ y R² son como se define en la presente y en donde R³ es hidroxí (*Esquema 2a*, etapa a). Alternativamente, el tratamiento con un reactivo bromuro de heteroarilo adecuado, tal como 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (ver, por ejemplo, el intermediario **I-4A**) o 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina, con una solución de n-BuLi en hexanos en un solvente como éter dietílico, THF, tolueno o una mezcla de estos, preferentemente, tolueno, y en un intervalo de temperaturas de entre -78 °C y 25 °C, preferentemente, a -78 °C en presencia de un intermediario cetona protegido **10**, proporciona el

intermediario correspondiente **11**, en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente y en donde R^3 es hidroxilo (*Esquema 2a*, etapa a). La eliminación del grupo protector BOC bajo condiciones adecuadas, por ejemplo, utilizando condiciones ácidas, tales como el tratamiento con HCl en un solvente como EtOAc o MeOH, o el tratamiento con TFA en DCM, preferentemente, a aproximadamente la temperatura ambiente, proporciona los intermediarios amina **12** (etapa b, ver, por ejemplo, el intermediario **I-2A**). Después, la reacción de acoplamiento de amida con compuestos de ácido carboxílico **15**, en donde R^1 es como se define en la presente, puede llevarse a cabo mediante la utilización de reactivos de acoplamiento, tales como DCC, EDCI, HOBT, TBTU, T_3P , preferentemente, HATU y una base tal como una base de Huenig, trietilamina o DMAP en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida, DMA, DCM o dioxano, preferentemente, entre 0 °C y la temperatura ambiente, proporcionando compuestos de fórmula (I) (*Esquema 2a*, etapa c). La porción de alcohol terciario de (I) puede transformarse además en un halógeno, preferentemente, en F, utilizando condiciones conocidas en el estado de la técnica (por ejemplo, mediante reacción de (I) con HCl, HBr, HI, $POCl_3$, $SOCl_2$ o PBr_3 o con un reactivo aminosulfurano adecuado, tal como DAST o mediante la conversión en primer lugar del alcohol de (I) en un éster de sulfonato, tal como mesilato, en la primera etapa, seguido de la reacción de dicho éster de sulfonato con, por ejemplo, NaF, para rendir el compuesto de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente y en donde R^3 es halógeno (*Esquema 2a*, etapa d). Además, los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 es un halógeno pueden transformarse en compuestos de fórmula (I) en donde R^3 es otro halógeno mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. La porción de alcohol terciario de (I) puede transformarse adicionalmente en un alcoxi, preferentemente, en metoxi, mediante tratamiento con una base apropiada, tal como NaH, KH, NaHMDS, LiHMDS o LDA, preferentemente, con NaH en un solvente como DMF, THF, dioxano o una mezcla de estos, preferentemente, DMF y en un intervalo de temperaturas de entre -78 °C y la temperatura ambiente, preferentemente, a 0 °C, seguido de la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o cicloalquilo, tal como MeI, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente y en donde R^3 es metoxi (*Esquema 2a*, etapa e).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la presente, en particular en donde R^3 es hidrógeno, pueden sintetizarse de acuerdo con el procedimiento general detallado en el *Esquema 2b*.



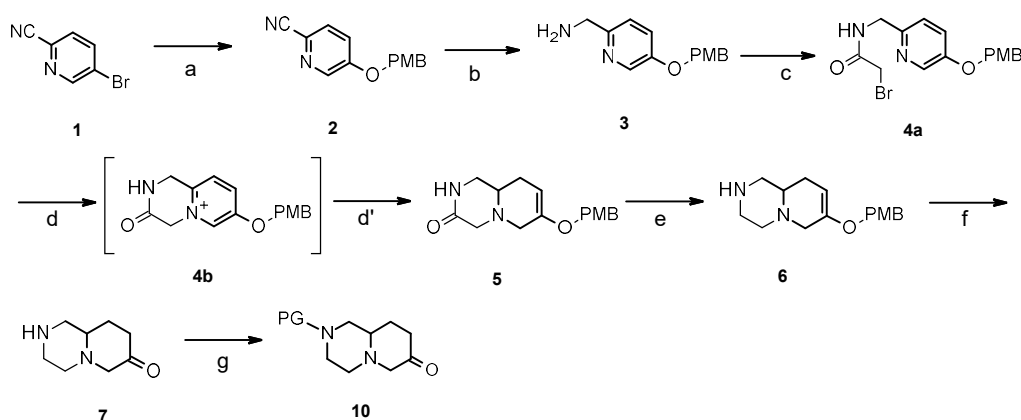
Esquema 2b

El tratamiento de los intermediarios cetona protegidos **10** (obtenibles, por ejemplo, mediante el procedimiento general detallado en el *Esquema 3*), en donde PG es un grupo protector, tal como Boc (ver, por ejemplo, el intermediario **I-1**) con un fenilo o un reactivo alquilo de *Grignard* en un solvente como éter dietílico o THF, preferentemente, THF finalmente en presencia de un ácido de Lewis, tal como LiCl, MgCl₂, AlCl₃, preferentemente, CeCl₃ y en un intervalo de temperaturas de entre -78 °C y 25 °C, preferentemente, a 0 °C, proporciona el intermediario correspondiente **11**, en donde R¹ y R² son como se define en la presente y en donde R³ es hidroxil (Esquema 2b, etapa a). Alternativamente, el tratamiento con un reactivo bromuro de heteroarilo adecuado, tal como 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (ver, por ejemplo, el intermediario **I-4A**) con una solución de *n*-BuLi en hexanos en un solvente como éter dietílico, THF, tolueno o una mezcla de estos, preferentemente, tolueno, y en un intervalo de temperaturas de entre -78 °C y 25 °C, preferentemente, a -78 °C en presencia de un intermediario cetona protegido **10**, proporciona el intermediario correspondiente **11**, en donde R¹ y R² son como se define en la presente y en donde R³ es hidroxil (Esquema 2b, etapa a).

Tras la reacción de deshidratación del intermediario hidroxil con el corto concomitante del grupo protector PG, en presencia de un ácido, tal como HCl, TsOH o MsOH, preferentemente, MsOH en un solvente como DCM, MeOH, EtOH, tolueno o una mezcla de estos, preferentemente, en DMC y en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente, preferentemente, a temperatura ambiente, proporciona los intermediarios enamina **13** (Esquema 2b, etapa b). La posterior hidrogenación catalítica heterogénea del alqueno utilizando un catalizador metal de transición, tal como PtO₂ o Pd/C en presencia de MgO, preferentemente, PtO₂ en un solvente como THF, MeOH, EtOH, EtOAc, preferentemente, THF en presencia de AcOH a aproximadamente la temperatura ambiente y bajo 4 bar de presión,

proporciona los intermediarios amina **14** (*Esquema 2b*, etapa c; ver, por ejemplo, el intermediario **I-6**). Finalmente, la reacción de acoplamiento con compuestos de ácido carboxílico **15**, en donde R^1 es como se define en la presente, puede llevarse a cabo mediante la utilización de reactivos de acoplamiento, tales como DCC, EDCI, HOBt, TBTU, T_3P , preferentemente, HATU y una base tal como una base de Huenig, trietilamina o DMAP en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida, DMA, DCM o dioxano, preferentemente, entre 0 °C y la temperatura ambiente, proporcionando compuestos de fórmula (I) (etapa d).

Los intermediarios **6** y **10** pueden sintetizarse mediante una diversidad de condiciones, que pueden ejemplificarse mediante el procedimiento general detallado en el *Esquema 3*.



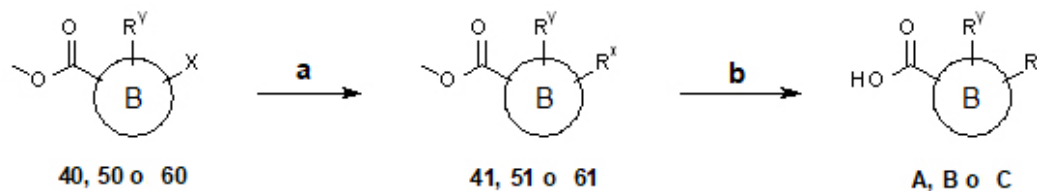
Esquema 3

Partiendo de 3-bromo-6-piridin-carbonitrilo (**I**) disponible comercialmente, puede llevarse a cabo una reacción nucleofílica de sustitución aromática utilizando alcohol 4-metoxibencil en presencia de una base adecuada, tal como NaOH, KOH, KH, preferentemente, con NaH en un solvente como DMF, THF, dioxano o una mezcla de estos, preferentemente, en una mezcla de DMF y THF y en un intervalo de temperaturas preferentemente, de entre 0 °C y la temperatura ambiente, proporcionando el compuesto protegido con PMB correspondiente **2** (*Esquema 3*, etapa a). La reducción del grupo nitrilo puede conseguirse utilizando un agente reductor adecuado, tal como borano, borohidruro de litio o hidruro de litio-aluminio en un solvente como éter, DME, THF o una mezcla de estos y en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente, o preferentemente, utilizando condiciones de hidrogenación catalítica, tales como níquel de Raney en un

solvente como MeOH en presencia de hidróxido amónico a aproximadamente 50 °C y bajo 3,5 bar de atmósfera de hidrógeno, proporcionando la amina correspondiente **3** (*Esquema 3*, etapa b). Después, la reacción de acoplamiento de amida con ácido bromoacético utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como DCC, DCl o preferentemente, EDCI en un solvente como DCM, THF, DMF, DCE o CH₃CN, preferentemente, DCM, y en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente, preferentemente, a temperatura ambiente, proporciona el compuesto amida **4a** (*Esquema 3*, etapa c). El posterior calentamiento del intermediario **4a** en un solvente como EtOH, MeOH, preferentemente, CH₃CN y preferentemente, a aproximadamente 50 °C, proporciona el intermediario piridinio **4b** (*Esquema 3*, etapa d). Tras el tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro sódico en un solvente como MeOH, preferentemente, a aproximadamente la temperatura ambiente, se obtiene el compuesto lactamo **5** (*Esquema 3*, etapa d'). La reducción de la amida utilizando un agente reductor adecuado, tal como borano, borohidruro de litio o preferentemente, hidruro de litio-aluminio en un solvente como éter, DME o una mezcla de estos, preferentemente, THF, y en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferentemente, bajo reflujo, proporciona el compuesto amina correspondiente **6** (*Esquema 3*, etapa e). Tras la eliminación del grupo protector PMB utilizando condiciones ácidas, tales como el tratamiento con AcOH, TfOH, MsOH, TsOH, o preferentemente, TFA puro, en un solvente como tolueno o DCM, opcionalmente en presencia de anisol o 1,3-dimetoxibenceno, preferentemente, en DCM y en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferentemente, a temperatura ambiente, proporciona el compuesto cetona **7** (*Esquema 3*, etapa f). Finalmente, la amina secundaria en **7** se protege con un grupo protector adecuado (*Esquema 3*, etapa g), proporcionando el intermediario **10**. De esta manera, por ejemplo, el tratamiento con di-*ter*-butildicarbonato opcionalmente en presencia de una base, tal como DMAP, TEA, NaHCO₃ o preferentemente, Na₂CO₃ en un solvente adecuado como CH₃CN, DCM, dioxano o THF, preferentemente, en CH₃CN y en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y la temperatura ambiente, preferentemente, a temperatura ambiente, rinde el intermediario cetona protegido con Boc **I-1**.

En una forma de realización, el compuesto ácido carboxílico **15** es un intermediario de tipo **A**, **B** o **C**. Pueden prepararse intermediarios de tipo **A**, **B** y **C**, por ejemplo, tal como se ejemplifica mediante los procedimientos sintéticos detallados en el *Esquema*

4.



Esquema 4

Los compuestos éster **40**, en donde B es arilo, en particular fenilo, X es un halógeno, preferentemente, bromo, o un triflato, y R^Y es halógeno o alcoxi, pueden transformarse en intermediarios **41**, en donde R^X es un heterociclo unido a N, mediante la aplicación de reacciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. El tratamiento de intermediarios **40** con aminas adecuadas, tales como azetidín-3-ol o morfolina, utilizando un sistema de catalizadores adecuado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y Xantphos, Davephos o BINAP en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 o K_3PO_4 en un solvente apropiado, tal como dioxano o tolueno, a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y hasta el punto de ebullición del solvente, opcionalmente aplicando calentamiento de microondas, rinde los compuestos éster **41** (*Esquema 4*, etapa a).

Alternativamente, los compuestos éster **40**, en donde X, B y R^Y son como se definió anteriormente, pueden transformarse en intermediarios **51**, en donde R^X es un heterociclo unido a C, mediante la aplicación de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. El tratamiento de los intermediarios **40** con un ácido o éster borónico adecuado, por ejemplo, ácidos o ésteres heterocíclic-borónicos, tales como 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol-1-carboxilato de *ter*-butilo o 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol-1-carboxilato de *ter*-butilo, utilizando un catalizado adecuado (por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II)-diclorometano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un solvente apropiado (por ejemplo, dioxano, DME, agua, tolueno, DMF o mezclas de estos) y una base adecuada (por ejemplo, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KF, K_2CO_3 o NEt_3) a temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, rinde compuestos éster **51** (*Esquema 4*, etapa a).

Los compuestos éster **50**, en donde B es arilo, en particular fenilo, X es un ácido borónico o un éster de ácido borónico y R^y es alcoxi o halógeno, pueden transformarse en intermediarios **51**, en donde R^x es un heterociclo unido a C, mediante la aplicación de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. El tratamiento de los intermediarios **50** con un haluro o triflato orgánico adecuado, por ejemplo, con un heteroarilo con sustitución de bromo, tal como 4-bromo-3-fluoro-1H-pirazol, utilizando un catalizado adecuado (por ejemplo, bis(di-*ter-butil*(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]paladio (II)-diclorometano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un solvente apropiado (por ejemplo, dioxano, DME, agua, tolueno, DMF o mezclas de estos) y una base adecuada (por ejemplo, Na₂CO₃, NaHCO₃, KF, K₂CO₃ o NEt₃) a temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente aplicando el calentamiento por microondas, rinde compuestos éster **51** (*Esquema 4*, etapa a).

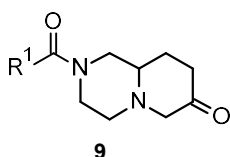
Los compuestos éster **60**, en donde B es arilo, en particular fenilo, X es un halógeno seleccionado de yodo, bromo y cloro, preferentemente, yodo, y R^y es C₁₋₆-alcoxi o halógeno, pueden transformarse en intermediarios **61**, en donde R^x es un heterociclo unido a amida, mediante la aplicación de reacciones de acoplamiento cruzado, tales como el acoplamiento cruzado de Ullmann. El tratamiento de los intermediarios **60** con un bloque de construcción adecuado portador de un motivo amida, por ejemplo, ureas cíclicas o carbamatos, tales como imidazolidin-2-ona u oxazolidin-2-ona, utilizando un sistema de catalizadores adecuado, tal como yoduro de cobre (I) y *N,N'*-dimetiletan-1,2-diamina en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ en un solvente apropiado, tal como dioxano o acetonitrilo a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y hasta el punto de ebullición del solvente, rinde los compuestos éster **61** (*Esquema 4*, etapa a).

Finalmente, la hidrólisis alcalina de la porción éster del intermediario **41**, **51** o **61** con una base adecuada, tal como hidróxido acuoso de litio, sodio o potasio, preferentemente, hidróxido de litio, en un solvente como MeOH, EtOH, THF o una mezcla de estos y en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferentemente, a aproximadamente la temperatura ambiente proporciona intermediarios de tipo **A**, **B** o **C** (*Esquema 4*, etapa b).

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se indica en cualquiera de los esquemas divulgados en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso de fabricación de los compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, que comprende:

- (a) hacer reaccionar un compuesto **9**, en donde R^1 es como se define en la presente,



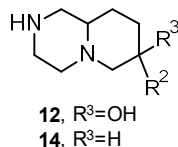
con un reactivo de organolitio R^2Li o un reactivo de organomagnesio R^2MgX , en donde X es un halógeno, para formar un alcohol terciario de fórmula (I), en donde R^2 es como se define en la presente y R^3 es hidroxilo, y opcionalmente

- (b) alquilar el alcohol R^3 mediante tratamiento de este con una base apropiada, tal como NaH, KH, NaHMDS, LiHMDS o LDA, preferentemente, con NaH, seguido de la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o cicloalquilo, tal como MeI, EtI, iPrI o CyPrI, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R^3 es alcoxi o cicloalquilo, o

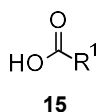
- (c) Transformar el alcohol R^3 en un halógeno haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es hidroxilo con (i) un ácido, por ejemplo, HCl, HBr, HI, POCl₃, SOCl₂ o PBr₃; o (ii) con un reactivo aminosulfurano adecuado, tal como DAST, o (iii) un reactivo de sulfonilación, tal como cloruro de mesilo, seguido de la reacción del éster de sulfonato intermediario con un halogenuro, por ejemplo, NaF, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R^3 es halógeno.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso de fabricación de los compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, que comprende:

- (a) hacer reaccionar una amina **12** o **14**, en donde R^2 es como se define en la presente y R^3 es hidroxilo (**12**) o hidrógeno (**14**)



con un ácido carboxílico **15**, en donde R¹ es como se define en la presente



en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, DCC, EDCI, HOBT, TBTU o T₃P, y una base, tal como base de Huenig, trietilamina o DMAP, para obtener dicho compuesto de fórmula (I), en donde R³ es hidroxilo o hidrógeno, y opcionalmente, siempre que R³ sea hidroxilo,

(b) alquilar el alcohol R³ mediante tratamiento de este con una base apropiada, tal como NaH, KH, NaHMDS, LiHMDS o LDA, preferentemente, con NaH, seguido de la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o cicloalquilo, tal como MeI, EtI, iPrI o CyPrI, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R³ es alcoxi o cicloalquilo, o

(c) Transformar el alcohol R³ en un halógeno haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) en donde R³ es hidroxilo con (i) un ácido, por ejemplo, HCl, HBr, HI, POCl₃, SOCl₂ o PBr₃; o (ii) con un reactivo aminosulfurano adecuado, tal como DAST, o (iii) un reactivo de sulfonilación, tal como cloruro de mesilo, seguido de la reacción del éster de sulfonato intermediario con un halogenuro, por ejemplo, NaF, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde R³ es halógeno.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, en el caso de que se prepare de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente.

Actividad inhibidora de MAGL

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de MAGL. De esta manera, en un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente para la inhibición de MAGL en un

mamífero.

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

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente para la preparación de un medicamento para la inhibición de 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 en el mamífero.

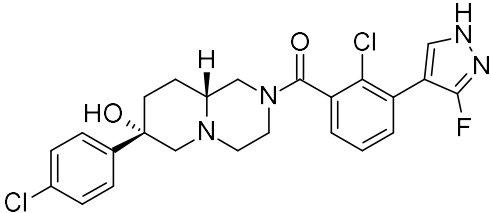
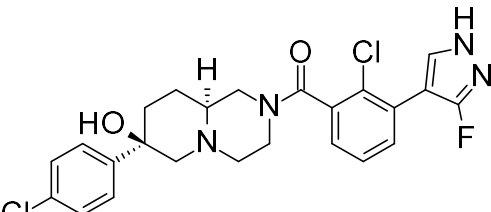
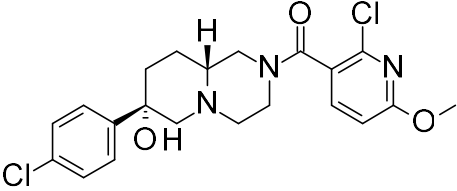
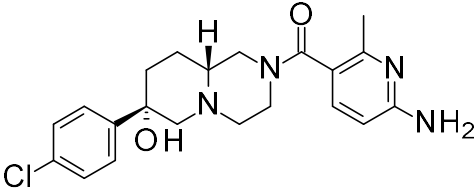
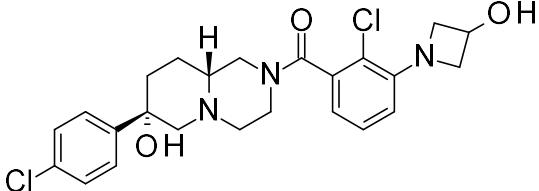
Los compuestos se perfilaron para su actividad inhibidora de MAGL mediante la determinación de la actividad enzimática, siguiendo la hidrólisis del sustrato natural 2-araquidonoilglicerol (2-AG) que resulta en ácido araquidónico, que puede seguirse mediante espectrometría de masas. Dicho ensayo se abrevia en lo sucesivo en la presente “ensayo de 2-AG”.

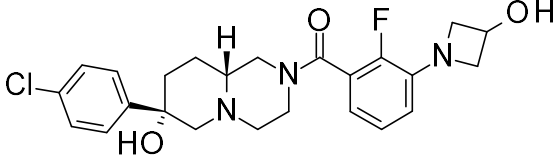
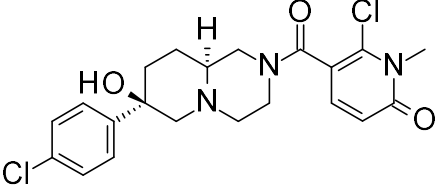
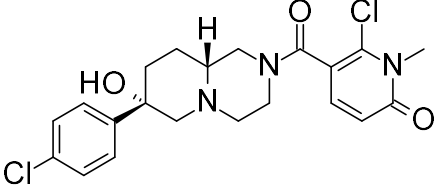
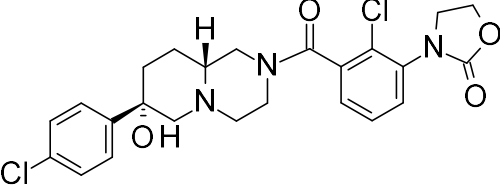
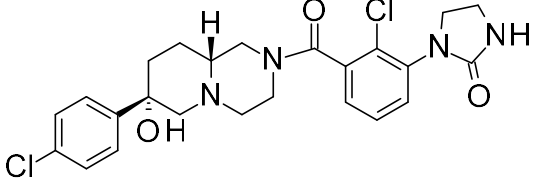
El ensayo 2-AG se llevó a cabo en placas de ensayo de 384 cavidades (PP, Greiner Cat# 784201) en un volumen total de 20 μ l. Se realizaron diluciones del compuesto en DMSO al 100 % (VWR Chemicals 23500.297) en una placa de polipropileno en etapas de dilución de 3 veces, proporcionando un intervalo final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

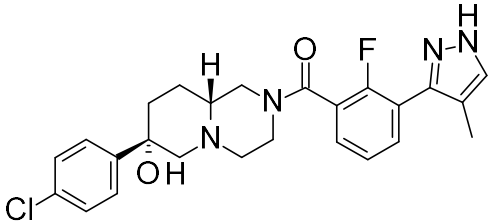
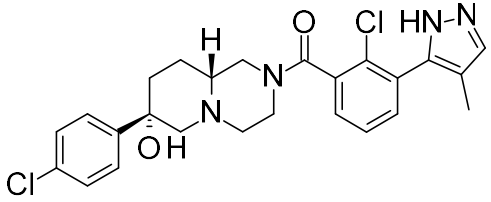
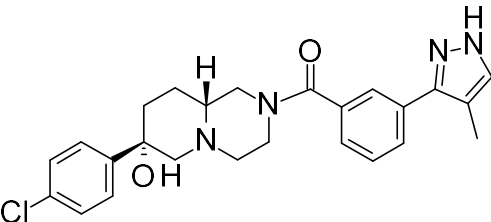
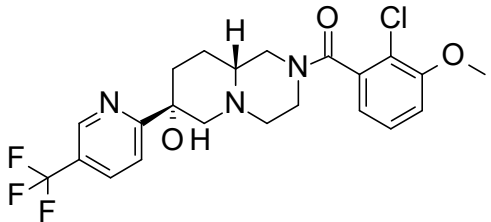
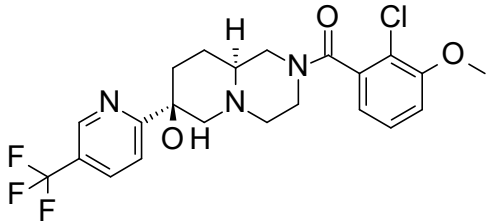
electropulverización negativa siguiendo las transiciones de masa $303,1 \rightarrow 259,1$ para el ácido araquidónico y $311,1 \rightarrow 267,0$ para el ácido d8-araquidónico. La actividad de los compuestos se calculó basándose en la proporción de intensidades [ácido araquidónico / ácido d8-araquidónico].

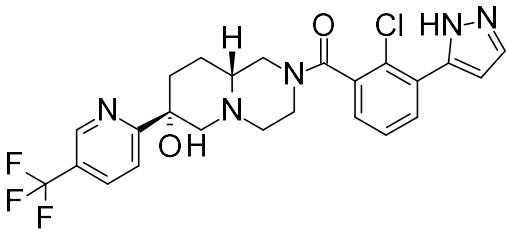
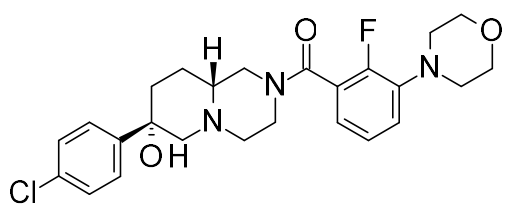
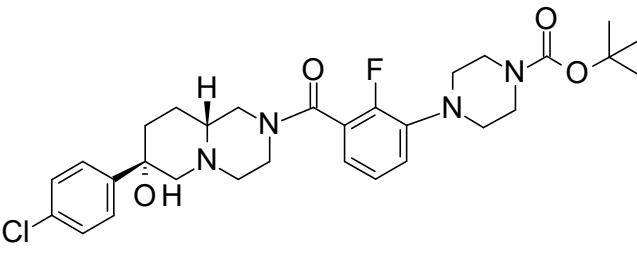
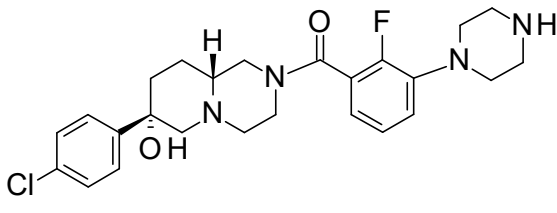
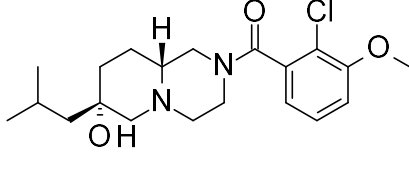
Tabla 1

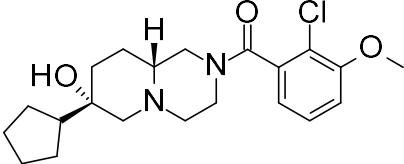
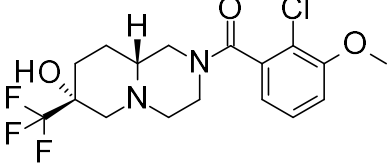
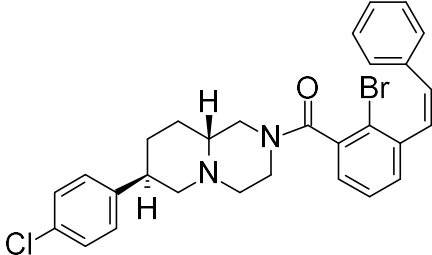
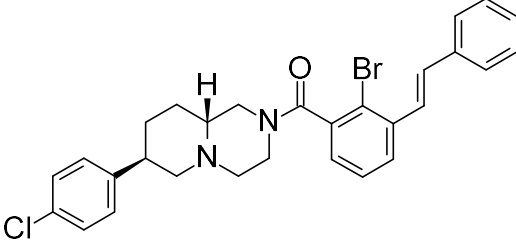
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
1		4,48
2		18,79
3		4,31
4		76,33

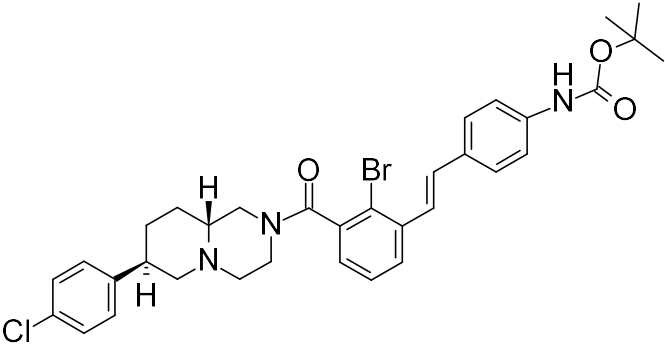
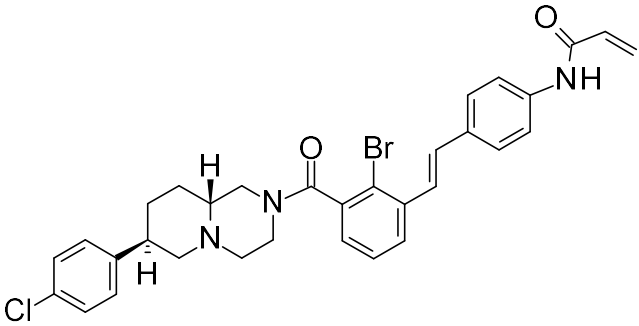
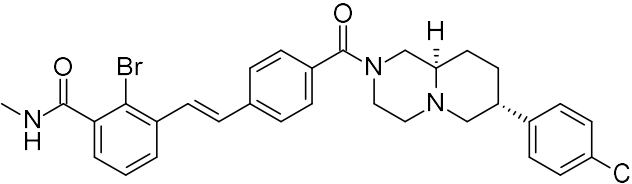
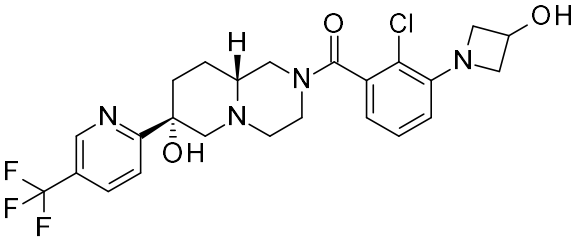
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
5		1,95
6		17,22
7		397,83
8		2956,04
9		16,21

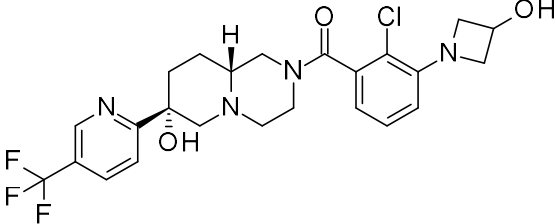
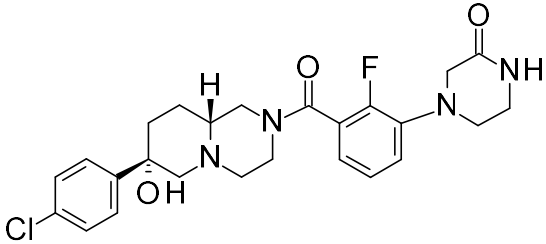
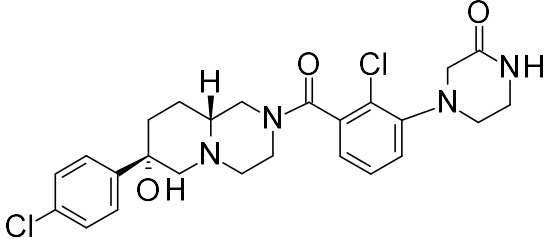
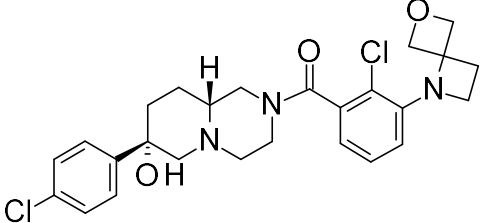
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
10		58,17
11		775
12		4457,18
13		1188,31
14		2156,20

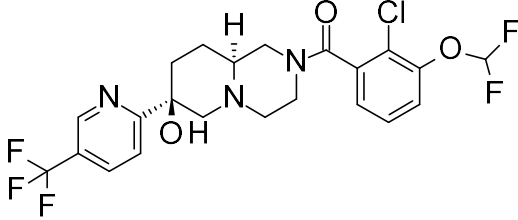
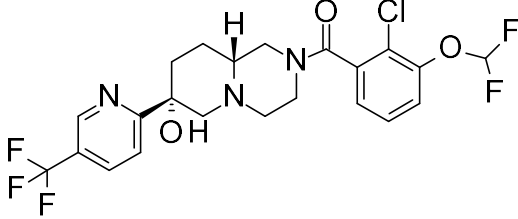
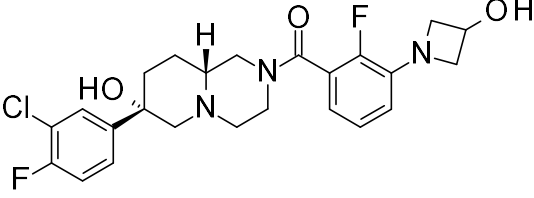
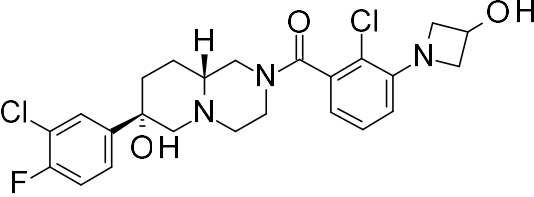
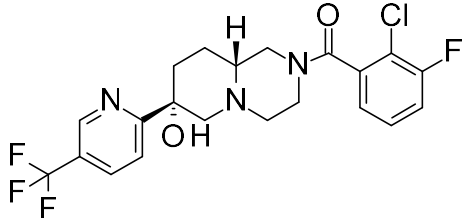
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
15		168,38
16		10,31
17		254,62
18		97,19
19		149,92

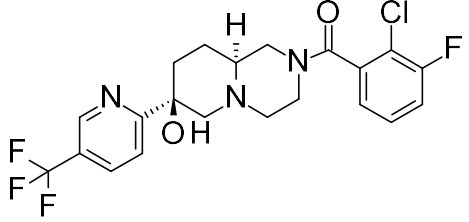
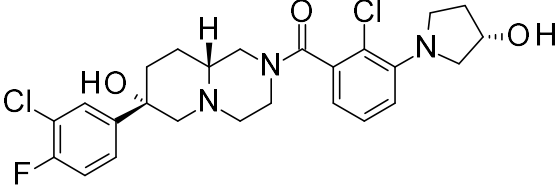
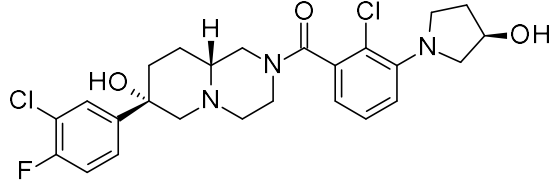
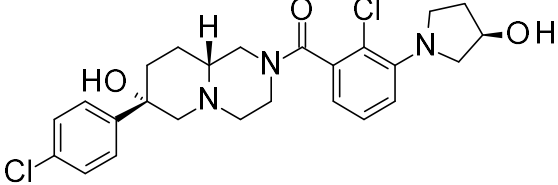
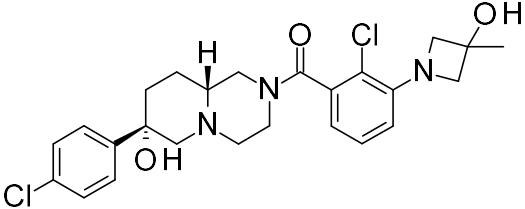
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
20		11,51
21		351,34
22		837,95
23		655,9
24		625,52

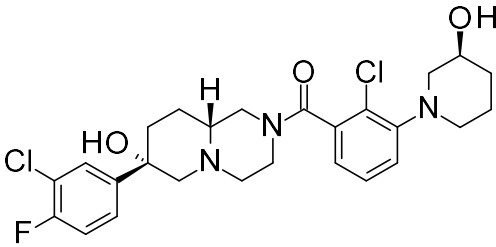
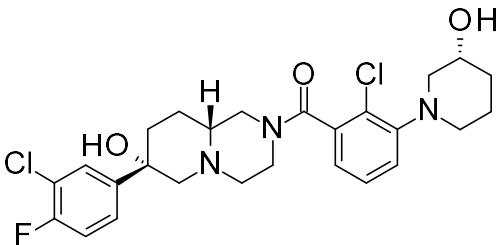
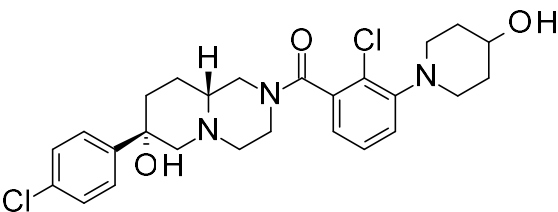
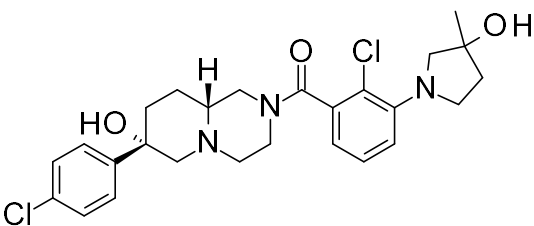
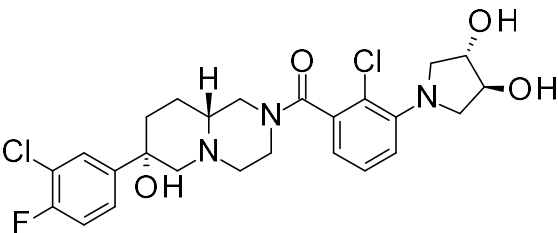
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
25		547,70
26		677,89
27		10,52
28		168,76

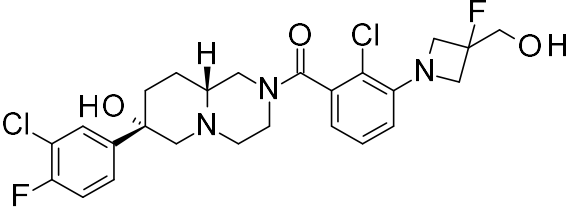
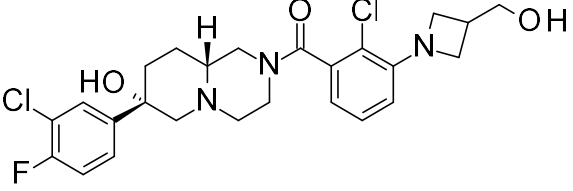
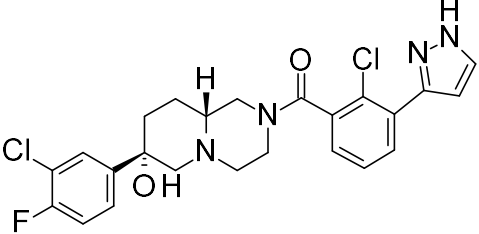
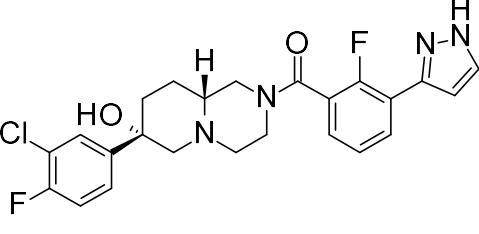
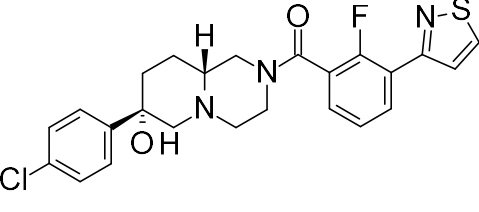
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
29		7,62
30		18,5
31		3,72
32		72,66

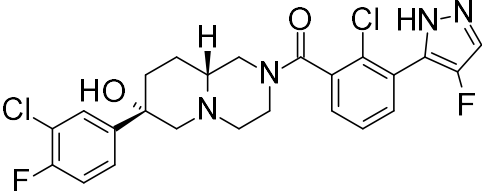
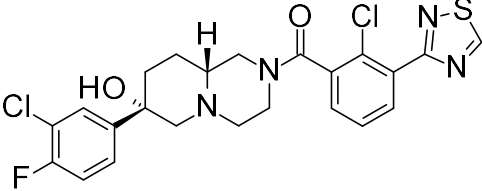
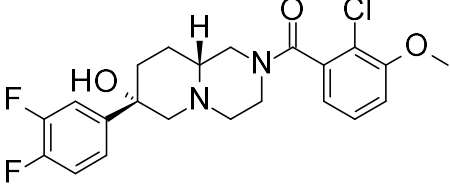
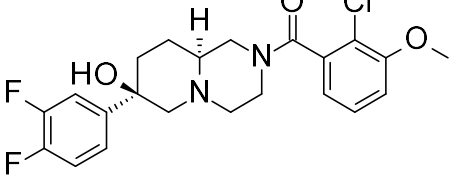
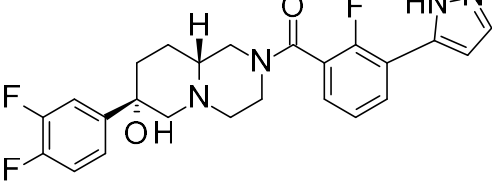
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
33		158,50
34		144,54
35		85,97
36		76,01

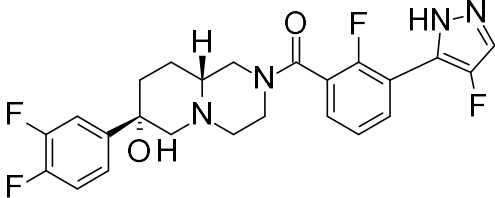
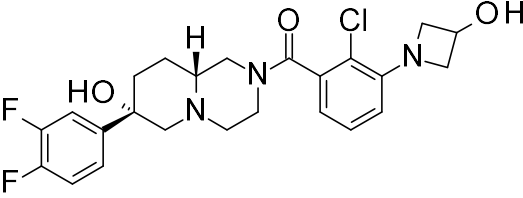
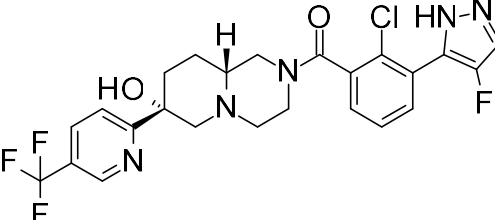
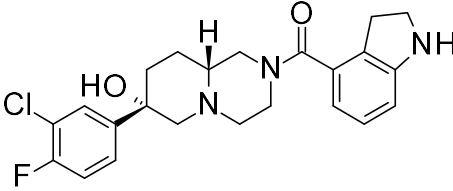
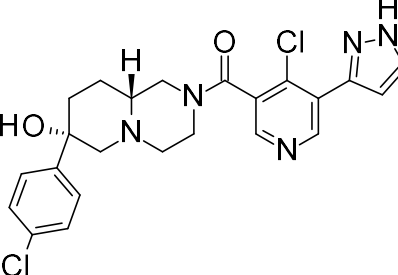
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
37		898,09
38		327,31
39		38,45
40		6,91
41		392,46

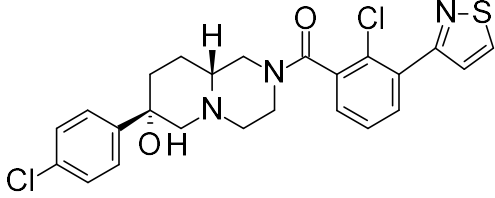
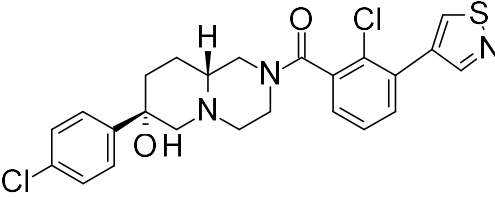
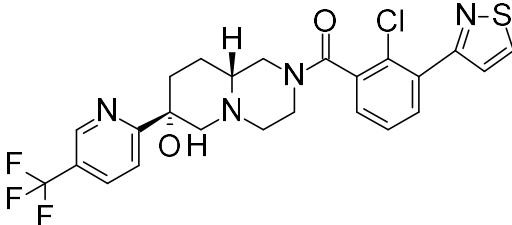
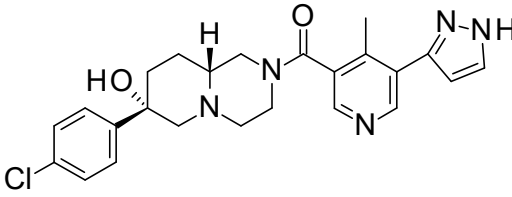
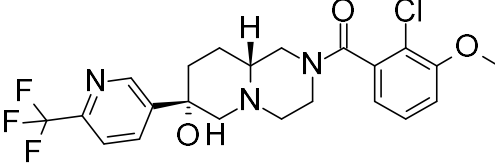
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
42		4818,92
43		20,75
44		15,37
45		66,85
46		234,03

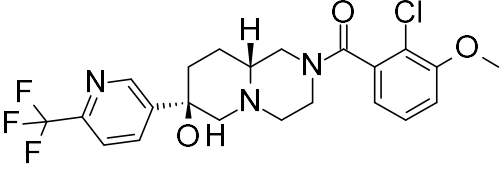
Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
47		41,47
48		292,05
49		80,79
50		72,44
51		10,92

Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
52		84,25
53		79,67
54		3,08
55		9,04
56		37,47

Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
57		0,74
58		14,18
59		11,22
60		118,17
61		14,02

Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
62		20,53
63		39,37
64		13,37
65		68,44
66		172,27

Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
67		14,64
68		82,50
69		126,32
70		993,62
71		278,30

Ejemplo	Nombre sistemático	IC ₅₀ MAGL [nM]
72		3490,44

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 describe en la presente, en donde dichos compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen IC₅₀ para la inhibición de MAGL por debajo de 25 μ M, preferentemente, por debajo de 10 μ M, con mayor preferencia, por debajo de 5 μ M, según la medición 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 IC₅₀ (inhibición de MAGL) de entre 0,000001 μ M y 25 μ M, compuestos particulares tienen valores de IC₅₀ de entre 0,000005 μ M y 10 μ M, compuestos de mayor particularidad tienen valores de IC₅₀ de entre 0,00005 μ M y 5 μ M, como se mide en el ensayo MAGL descrito en la presente.

Utilización de los compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 la utilización de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento o la profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento o la profilaxis de cáncer en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 con dolor en un mamífero.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 describe en la presente o de sales de estos aceptables desde el punto de vista

farmacéutico, 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 describe en la presente, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 describe en la presente, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 describe en la presente, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, 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 con dolor en un mamífero.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 describe en la presente, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o a la profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o a la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis del cáncer en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, 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 con dolor en un mamífero.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o a 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 la utilización de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente, o de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o a 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, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el mamífero.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de la 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, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el 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, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el 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, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el 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, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el 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, o de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el mamífero.

Composiciones farmacéuticas y 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 preparados farmacéuticos). Los preparados farmacéuticos pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grajeas, 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). Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones para 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, grajeas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o los derivados de este, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., pueden usarse, por ejemplo, como adyuvantes para comprimidos, grajeas y cápsulas de gelatina dura.

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

Son adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Son adyuvantes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Son adyuvantes adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Asimismo, los preparados farmacéuticos 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 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 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, de resultar adecuado. Sin embargo, cabe destacar que los límites máximos estipulados en la presente pueden excederse cuando se indica.

Ejemplos

La invención se entenderá más completamente haciendo referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, las reivindicaciones no deben interpretarse como limitativas del alcance de los ejemplos.

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

Todos los ejemplos e intermediarios de reacción se prepararon bajo una atmósfera de argón, salvo que se especificara lo contrario.

Abreviaturas

AcOH = ácido acético, aq. = acuoso, Boc = *ter*-butiloxycarbonilo, BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, BnBr = bromuro de bencilo, n-BuLi = n-butil-litio, n-BuOH = Butanol, CAS RN = número de registro de Chemical Abstracts, CHCl₃ = Cloroformo, CyPrI = yoduro de ciclopropilo, Davephos = 2-Diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, DAST = trifluoruro de dietilamino-azufre, DCM = diclorometano, DCE = 1,2-dicloroetano, DCC = *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, DIC = *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, DMA = *N,N*-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DME = dimetoxietano, DMF = *N,N*-dimetilformamida, EDCI = hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Etl = yoduro de etilo, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HCl = cloruro de hidrógeno, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, HOBt = 1-hidroxibenzo-triazol, base de Huenig = *i*Pr₂NEt = *N*-etil diisopropilamina, *i*PrI=yoduro de isopropilo, K₂CO₃=carbonato de potasio, KH=hidruro de potasio, LDA=diisopropilamida de litio, LiHMDS=bis(trimetilsilil)amida de litio, L-selectride=tri-sec-butil(hidrido)borato de litio, MeOH=metanol, RT=temperatura ambiente, Mel=yoduro de metilo, MS=espectro de masas, MsOH=ácido metilsulfónico, NaH=hidruro sódico, NaHCO₃=hidrogenocarbonato sódico, Na₂CO₃=carbonato sódico, NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida sódica, NaOH=hidróxido sódico, Na₂SO₄=sulfato sódico, NH₄Cl=cloruro amónico, sat. = saturado, Pd/C = paladio en carbono activado, Pd(OH)₂=hidróxido de paladio=catalizador de Pearlman, PtO₂=dióxido de platino, PE=éter de petróleo, PMB=éter 4-metoxi-bencílico, SFC=cromatografía de fluidos supercríticos, TBAF=fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, TBTU=tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio, TEA=triethylamina, TFA=ácido trifluoroacético, Tf₂NPh=*N*-feniltrifluorometansulfonimida, Tf₂O=anhídrido trifluorometansulfónico, TfOH=ácido triflico, THF=tetrahidrofurano, TsOH=ácido paratoluensulfónico, T₃P=anhídrido propilfosfónico, Xantphos=4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Intermediario I-1

7-oxo-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo

Etapas [A] 5-[(4-metoxifenil)metoxi]piridin-2-carbonitrilo

A una solución de (4-metoxifenil)metanol (75,5 g, 546,4 mmol) en DMF (1000 ml) enfriada a 0 °C se añadió una dispersión de NaH al 65 % en aceite mineral (32,8 g, 819,6 mmol) en partes y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 30 min. A

continuación, se añadió 3-bromo-6-piridincarbonitrilo (CAS RN 97483-77-7, 100,0 g, 546,4 mmol) en partes y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3000 ml), se filtró y se lavó con EtOAc (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título crudo (112 g, 85,3 %) en forma de un sólido rosa; MS (ESI): $m/z=241,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas [B] 5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-piridilo]metanamina

A una solución de 5-[(4-metoxifenil)metoxi]piridin-2-carbonitrilo (50,0 g, 208,1 mmol) en metanol (2000 ml) se añadió níquel de Raney (10,0 g, 170,4 mmol) seguido de hidróxido amónico (20,0 ml, 266,7 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C bajo 3,5 bar de atmósfera de H_2 durante 12 horas. Se filtró la mezcla y el filtrado resultante se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (50 g, 98,3 %) en forma de un sólido rojo oscuro; MS (ESI): $m/z=245,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas [C] 2-bromo-N-[[5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-piridilo]metil]acetamida

A una solución de [5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-piridil]metanamina (43,6 g, 178,5 mmol) en DCM (200 ml) enfriada a 0 °C se añadió EDCI (34,1 g, 178,5 mmol) seguido de ácido bromoacético (24,8 g, 178,5 mmol) en partes y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con más solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3x50 ml), solución hipersalina (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (60,6 g, rendimiento de 93 %) en forma de un aceite rojo oscuro; MS (ESI): $m/z=367,2$ $[\text{M}+2]^+$.

Etapas [D] 7-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,2,4,6,9,9a-hexahidropirido[1,2-a]pirazin-3-ona

Se disolvió 2-bromo-N-[[5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-piridilo]metil]acetamida (11,60 g, 31,76 mmol, 1 eq.) en CH_3CN (150 ml) y se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el solvente; el residuo se redisolvió en MeOH (150 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (12,01 g, 317,5 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el

residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1 % a 10 % de MeOH en DCM, proporcionando el producto en bruto. A continuación, dicho material se trituró con EtOAc (50 ml), se filtró y se secó adicionalmente bajo alto vacío, proporcionando el compuesto del título (3,1 g, 33,9 %) en forma de un sólido amarillo; MS (ESI): $m/z=289,1$ $[M+H]^+$.

Etapla [E] 7-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina

A una solución de 7-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,2,4,8,9,9a-hexahidropirido [1,2-a] pirazin-3-ona (3,10 g, 10,7 mmol) en THF (100 ml) enfriada a 0 °C, se añadió cuidadosamente $LiAlH_4$ (1,02 g, 26,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se desactivó con agua (4 ml) y una solución acuosa al 20 % de $NaHCO_3$ (4 ml). Se filtró la mezcla, se lavó con THF (3x20 ml) y el filtrado resultante se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (2,9 g, 98 %) en forma de un sólido amarillo; MS (ESI): $m/z=275,3$ $[M+H]^+$.

Etapla [F] 7-oxo-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de 7-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (1 g, 3,93 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (10,0 ml, 10,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el solvente; el residuo se redisolvió en CH_3CN (50 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió Na_2CO_3 (3,3 g, 31,13 mmol) seguido de di-*ter*-butildicarbonato (6,8 g, 31,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (3x30 ml), solución hipersalina (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % a 30 % en PE, proporcionando el compuesto del título (2,62 g, rendimiento: 99,3 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

Intermediarios I-2A y I-2B

(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol and
(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol

Etapla [A] rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de 7-oxo-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo (Intermediario I-1, 1 g, 3,93 mmol) en THF (65 ml) enfriada a 0 °C, se añadió una solución 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en THF (7,08 ml, 7,08 mmol) gota a gota, manteniendo simultáneamente la temperatura entre 0°C y 1 °C; después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, se eluyó con un gradiente de 30 % a 100 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,295 g, 20 %) en forma de aceite rojo; MS (ESI): m/z=367,2 [M+H]⁺.

Etapla [B] (7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol and (7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol

A una solución de rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo (0,8 g, 2,18 mmol) en dioxano (5 ml) enfriada a 0 °C, se añadió HCl 4 M en dioxano (5,45 ml, 21,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc, se vertió lentamente en una solución acuosa saturada fría de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a separación mediante SFC quiral, proporcionando, respectivamente, (7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (intermediario I-2A, 0,195 g, 32 %) y (7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (intermediario I-2B, 0,190g, 31 %) en forma de semisólidos naranjas; MS (ESI): m/z=267,2 [M+H]⁺.

Intermediarios I-3A y I-3B

(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol y (7R,9aS)-7-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol

Se prepararon los intermediarios I-3A y I-3B análogamente a los intermediarios I-2A y I-2B, aunque utilizando en la etapa [A] una solución 0,5 M de bromuro de 3-cloro-4-fluorofenilmagnesio en THF (CAS RN 413589-34-1), proporcionando, respectivamente, los compuestos del título en forma de aceites amarillos; MS (ESI): $m/z=285,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario I-4A

(7R,9aR)-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol

Etapas [A] rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (CAS RN 50488-42-1, 1 g, 4,42 mmol) en tolueno (14,3 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió una solución 1,6 M de nBuLi en hexanos (3,04 ml, 4,87 mmol) y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 5 minutos. A continuación, una solución enfriada de 7-oxo-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo (intermediario I-1, 1,24 g, 4,87 mmol) en tolueno (14 ml) se añadió gota a gota, manteniendo simultáneamente la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La reacción se desactivó con 10 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua, solución hipersalina, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 20 % a 80 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,817 g, 46 %) en forma de aceite viscoso amarillo pálido; MS (ESI): $m/z=402,3$ $[M+H]^+$.

Etapas [B] (7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo y (7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo

rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo se sometió a separación mediante SFC quiral, proporcionando, respectivamente, (7S,9aS)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (0,326 g, 37 %) y (7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (0,252 g, 31 %) en forma de sólidos marrón pálido; MS (ESI): $m/z=402,3$ $[M+H]^+$.

Etapas [C] (7R,9aR)-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol

A una solución de (7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo (0,25 g, 0,623 mmol) en dioxano (1,5 ml) enfriada a 0 °C, se añadió HCl 4 M en dioxano (1,56 ml, 6,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título en bruto (intermediario I-4A, 0,23 g) en forma de un sólido marrón pálido, como sal hidrocioruro; MS (ESI): $m/z=470,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario I-4B

(7S,9aS)-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol

Se preparó análogamente al intermediario I-4A, aunque utilizando en la etapa [C] (7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo, proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido marrón pálido, como sal hidrocioruro; MS (ESI): $m/z=470,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario I-5

2-(2-Cloro-3-metoxibenzoil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-ona

Etapas [A] (2-Cloro-3-metoxifenil)-[7-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,3,4,6,9,9a-hexahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona

A una solución de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico (2,94 g, 15,75 mmol) y 7-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (intermediario I-1 [E], 3,6 g, 13,12 mmol) en DMF (50 ml) enfriada 0 °C se añadió TEA (5,6 ml, 39,36 mmol) seguido de T₃P (9,06 g, 19,68 mmol); después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 horas. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x80 ml). La capa orgánica agrupada se lavó con agua (2x50 ml) y solución hipersalina (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 50 % a 100 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (3,9 g, 67,1 %) en forma un sólido amarillo; MS (ESI): $m/z=443,2$ $[M+H]^+$.

Etapla [B] 2-(2-Cloro-3-metoxibenzoil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-ona

A una solución de (2-cloro-3-metoxi-fenil)-[7-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,3,4,6,9,9a-hexahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona (3,9 g, 8,8 mmol) en DCM (50 ml) enfriada a 0 °C se añadió TFA (3,39 ml, 44 mmol); después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío; el residuo se introdujo en EtOAc, se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 50 % a 100 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (2,1 g, 73,9 %) en forma de una espuma amarillo pálido. MS (ESI): m/z=341,2 [M+H₂O+H]⁺.

Intermediario I-6

(7R,9aR)-7-(4-Clorofenil)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina

Etapla [A] 7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a] pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de 7-oxo-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a] pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo (intermediario I-1, 1,0 g, 3,93 mmol) en THF (30 ml) enfriada a 0 °C se añadió bromuro de 4-clorofenilmagnesio (solución 1 M en THF, 7,08 ml, 7,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La fase orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice; se eluyó con un gradiente de 5 % a 25 % de EtOAc-PE, proporcionando el compuesto del título (0,820 g, 56,8 %) en forma un aceite amarillo pálido; MS (ESI): m/z=367,1 [M+H]⁺.

Etapla [B] 7-(4-clorofenil)-2,3,4,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina

A una solución de 7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido [1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo (0,820 g, 2,24 mmol) en DCM (25 ml) se añadió ácido metanosulfónico (5,0 ml, 164 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C

durante 18 horas. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) y se extrajo con DCM (3x50 ml). La fase orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (0,560 g) en forma de un aceite amarillo pálido; MS (ESI): $m/z=249,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas [C] rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina, (7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina y (7S,9aS)-7-(4-clorofenil)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina

A una solución de 7-(4-clorofenil)-2,3,4,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (0,130 g, 0,523 mmol) en THF (2,5 ml) y AcOH (0,250 ml) se añadió PtO_2 (0,025 g, 0,523 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 4 bar de presión de H_2 durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante SFC, proporcionando, respectivamente, rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (pico A, 0,020g, 14 %), (7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (pico B, 0,018 g, 11 %) y (7S,9aS)-7-(4-clorofenil)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (pico C, 0,015 g, 9 %) en forma de espumas blanquecinas; MS (ESI): $m/z=251,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario I-7

Ácido [3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-cloro-fenil]borónico

A una solución de (7S,9aR)-7-(4-clorofenil)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-7-ol (intermediario I-2A, 0,05 g, 0,187 mmol) y ácido 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoico (CAS RN 1046153-00-7, 0,053 g, 0,187 mmol) en DMF (1,5 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se añadió base de Hünig (0,082 ml, 0,469 mmol) seguido de HATU (0,086 g, 0,225 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (0,065 g, 73 %) en forma de unos polvos liofilizados incoloros; MS (ESI): $m/z=449,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario I-8

Ácido (2-cloro-3-((7R,9aR)-7-hidroxi-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil)fenil)borónico

Se preparó análogamente al intermediario I-7, aunque utilizando (7R,9aR)-7-[5-(trifluorometil)-2-piridilo]-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (intermediario I-4A), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo pálido; MS (ESI): $m/z=484,3$ $[M+H]^+$.

Intermediario I-9

[(7S,9aR)-7-(4-Clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-(5-bromo-4-cloropiridin-3-ilo)metanona

Se preparó análogamente al intermediario I-7, aunque utilizando ácido 5-bromo-4-cloronicotínico (CAS RN 1256790-85-8), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo pálido; MS (ESI): $m/z=486,2$ $[M+H]^+$.

Intermediarios I-10A y I-10B

(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-Octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol y
(7R,9aS)-7-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol

Etapas [A] rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de 7-oxooctahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo (intermediario I-1, 1,5 g, 5,9 mmol) en Me-THF (5 ml) enfriada a -20 °C, se añadió una solución 0,5 M de bromuro de (3,4-difluorofenil)magnesio (CAS RN 90897-92-0, 13 ml, 6,49 mmol) en Me-THF gota a gota, manteniendo simultáneamente la temperatura a -20 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2×50 ml). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron en sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 10 % a 40 % de EtOAc en heptano, proporcionando el compuesto del título (0,833 g, 38 %, 1:3 Cis:Trans) en forma de una espuma incolora; MS (ESI): $m/z=385,2$ $[M+H]^+$.

Etapas [B] (7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-

ol y (7R,9aS)-7-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol

A una solución de 7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *ter*-butilo (0,83 g, 2,25 mmol) en DCM (2,5 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se añadió TFA (1,04 ml, 13,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fría se basificó cuidadosamente con la adición gota a gota de una solución acuosa 2 M de NaOH (7,88 ml, 15,8 mmol) y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas agrupadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó mediante SFC, proporcionando, respectivamente, uno del producto Cis (pico A), una mezcla de productos Cis y Trans (0,236 g, pico B) y (7R,9aS)-7-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (intermediario I-10B, 0,160 g, pico C). El pico B se purificó una segunda vez mediante SFC, proporcionando (7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (intermediario I-10A, 0,160 g, 26 %) en forma de un aceite naranja; MS (ESI): $m/z=285,1$ [M+H]⁺.

Intermediario I-11

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(5-bromo-4-metilpiridin-3-ilo)metanona

Se preparó análogamente al intermediario I-7, aunque utilizando ácido 5-bromo-4-metilnicotínico (CAS RN 677702-58-8), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido incoloro; MS (ESI): $m/z=464,2$ [M+H]⁺.

Intermediario A-1

Litio; 2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-ilo)benzoato

Etapas [A] 2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-ilo)benzoato de metilo

En un tubo sellado, se mezcló 3-bromo-2-clorobenzoato de metilo (CAS RN 871224-19-0, 0,1 g, 0,401 mmol), carbonato de cesio (0,261 g, 0,802 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,037 g, 0,040 mmol) y Xantphos (23,2 mg, 40,1 µmoles, Eq: 0,1) en dioxano (1 ml). La mezcla se desgasificó con argón, después se añadió azetidin-3-ol (CAS RN 45347-82-8, 0,059 g, 0,802 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución hipersalina. La fase

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 0 % a 50 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,034 g, 35 %) en forma un aceite naranja viscoso; MS (ESI): $m/z=242,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas [B] Litio; 2-cloro-3-(3-hidroxiazetidín-1-ilo)benzoato

A una solución de 2-cloro-3-(3-hidroxiazetidín-1-ilo)benzoato de metilo (0,035 g, 0,145 mmol) en THF (0,350 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (0,29 ml, 290 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla concentrada al vacío y el residuo triturado en éter diisopropílico, se separó mediante filtración y se secó adicionalmente bajo alto vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (0,032 g, 82 %) en forma de un sólido marrón pálido como sal de litio; MS (ESI): $m/z=228,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario A-2

Litio; 2-fluoro-3-(3-hidroxiazetidín-1-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario A-1, aunque utilizando en la etapa [A] 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (CAS RN 206551-41-9), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo como sal de litio; MS (ESI): $m/z=212,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario A-3

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

Etapas [A] 2-cloro-3-(1H-pirazol-5-ilo)benzoato de metilo

En un tubo sellado, se mezcló 3-bromo-2-clorobenzoato de metilo (CAS RN 871224-19-0, 0,6 g, 2,4 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol-1-carboxilato de *ter*-butilo (CAS RN 1256359-17-7, 0,778 g, 2,65 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,169 g, 0,240 mmol) en DMF (6 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón. A continuación, se añadió una solución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (7,21 ml, 7,21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 50 % a 100 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,195 g, 34 %) en forma un sólido amarillo; MS (ESI): $m/z=237,1$ $[M+H]^+$.

Etapla [B] ácido 2-cloro-3-(1H-pirazol-5-ilo)benzoico

A una solución de 2-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)benzoato de metilo (0,195 g, 0,824 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (1,65 ml, 1,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH=4 con la adición de una solución acuosa 2 M de HCl (0,8 ml) y la capa acuosa se extrajo con Me-THF (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título en bruto (0,144 g, 82 %) en forma de un sólido amarillo; MS (ESI): $m/z=223,0$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-4

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

Se preparó análogamente al intermediario A-3, aunque utilizando en la etapa [A], 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol-1-carboxilato de *ter*-butilo (CAS RN 1402174-62-2), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco; MS (ESI): $m/z=237,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-5

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

Se preparó análogamente al intermediario A-4, aunque utilizando en la etapa [A] 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (CAS RN 206551-41-9), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco; MS (ESI): $m/z=221,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-6

Ácido 3-(4-metil-1H-pirazol-3-ilo)benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-4, aunque utilizando en la etapa [A], 3-bromobenzoato de etilo (CAS RN 24398-88-7), proporcionando el compuesto del título

en bruto en forma de un aceite incoloro; MS (ESI): $m/z=203,0$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-7

Ácido 2-fluoro-3-morfolino-benzoico

Etapas [A] 2-fluoro-3-morfolino-benzoato de metilo

En un tubo sellado, se agruparon 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (CAS RN 206551-41-9, 0,050 g, 0,215 mmol), morfolina (0,022 ml, 0,257 mmol), K_3PO_4 (0,091 g, 0,429 mmol) y DavePhos (0,013 g, 0,032 mmol) en tolueno (1 ml). La mezcla se desgasificó con argón. A continuación, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,020 g, 0,021 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (0,051 g, 19,5 %) en forma de un sólido incoloro; MS (ESI); $m/z=240,1$ $[M+H]^+$.

Etapas [B] ácido 2-fluoro-3-morfolino-benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-3[B], proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; MS (ESI): $m/z=226,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-8

Ácido 3-(4-*ter*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilo)-2-fluoro-benzoico

Etapas [A] 4-(2-fluoro-3-(metoxycarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

En un tubo sellado, se agruparon 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (CAS RN 206551-41-9, 0,050 g, 0,215 mmol), piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (0,042 g, 0,225 mmol), Cs_2CO_3 (0,140 g, 0,429 mmol) en tolueno (1 ml). La mezcla se desgasificó con argón. A continuación, se añadió BINAP (0,013 g, 0,021 mmol) seguido de $Pd_2(OAc)_2$ (0,005 g, 0,021 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de Dicalite, se lavó con EtOAc y la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,029 g, 35 %) en forma un aceite viscoso

incoloro; MS (ESI): $m/z=339,2$ $[M+H]^+$.

Etapa [B] ácido 3-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-ilo)-2-fluoro-benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-3[B], proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo; MS (ESI): $m/z=325,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-9

Ácido 2-fluoro-3-(3-oxopiperazin-1-ilo)benzoico

Etapa [A] 2-fluoro-3-(3-oxopiperazin-1-ilo)benzoato de metilo

Se preparó análogamente al intermediario A-1[A], aunque utilizando 2-piperazinona (CAS RN 5625-67-2), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; MS (ESI): $m/z=253,2$ $[M+H]^+$.

Etapa [B] ácido 2-fluoro-3-(3-oxopiperazin-1-ilo)benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-3[B], proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanquecino; MS (ESI): $m/z=239,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-10

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

Se preparó análogamente al intermediario A-9, aunque utilizando en la etapa [A], 3-bromo-2-clorobenzoato de metilo (CAS RN 206551-41-9), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite viscoso incoloro; MS (ESI): $m/z=255,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-11

Litio; ácido 2-cloro-3-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilo)benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-1, aunque utilizando en la etapa [A], 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano (CAS RN 1046153-00-7), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo pálido como sal de litio; MS (ESI): $m/z=254,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-12

Ácido 2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-9, aunque utilizando en la etapa [A], (S)-pirrolidin-3-ol (CAS RN 100243-39-8), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de una espuma marrón pálido; MS (ESI): $m/z=256,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-13**Ácido 2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzoico**

Se preparó análogamente al intermediario A-9, aunque utilizando en la etapa [A], (R)-pirrolidin-3-ol (CAS RN 2799-21-5), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de una espuma marrón; MS (ESI): $m/z=242,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-14**Litio; 2-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo)benzoato**

Se preparó análogamente al intermediario A-1, aunque utilizando en la etapa [A], ácido 3-metilazetidin-3-ol-trifluoroacético (CAS RN 1104083-24-0), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite marrón pálido como sal de litio; MS (ESI): $m/z=240,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-15**Litio; 2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]benzoato****Etapla [A] 2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxi-1-piperidil]benzoato de metilo**

Se preparó análogamente al intermediario A-8, aunque utilizando (S)-piperidin-3-ol (CAS RN 24211-55-0), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo; MS (ESI): $m/z=270,1$ $[M+H]^+$.

Etapla [B] ácido 2-fluoro-3-(3-oxopiperazin-1-ilo)benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-1[B], proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco como sal de litio; MS (ESI): $m/z=256,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-16

Litio; 2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]benzoato

Se preparó análogamente al intermediario A-15, aunque utilizando en la etapa [A], (R)-piperidin-3-ol (CAS RN 62414-68-0), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco; MS (ESI): $m/z=256,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-17

Litio; 2-cloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario A-15, aunque utilizando en la etapa [A], piperidin-4-ol (CAS RN 5382-16-1), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de unos polvos blanquecinos como sal de litio; MS (ESI): $m/z=256,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-18

Litio; 2-cloro-3-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario A-1, aunque utilizando en la etapa [A], 3-metilpirrolidin-3ol (CAS RN 125032-87-3), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de una espuma marrón pálido; MS (ESI): $m/z=256,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-19

Litio; 2-cloro-3-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario A-1, aunque utilizando en la etapa [A], (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (CAS RN 90481-32-6), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amorfo naranja; MS (ESI): $m/z=258,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-20

Litio; 2-cloro-3-(3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidin-1-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario A-1, aunque utilizando en la etapa [A], 3-fluoroazetidin-3-il)metanol (CAS RN 1268520-93-3), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo pálido; MS (ESI): $m/z=260,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-21

Litio; 2-cloro-3-(3-(hidroximetil)azetidin-1-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario A-1, aunque utilizando en la etapa [A], azetidin-3-ilmetanol (CAS RN 95849-02-3), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo pálido; MS (ESI): $m/z=242,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario A-22

Ácido 2-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)benzoico

En un tubo sellado, se disolvió 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (CAS RN 206551-41-9, 0,155 g, 0,665 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol-1-carboxilato de *ter*-butilo (CAS RN 1256359-17-7, 0,215 g, 0,732 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,047 mg, 0,066 mmol) seguido de una solución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (2 ml, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O . Se separaron las capas; la fase acuosa se acidificó a pH=1 con HCl (al 25 %) y se extrajo nuevamente con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando cierta cantidad de producto (0,005 g). La capa acuosa se evaporó a sequedad, proporcionando más producto (0,025 g). Se agruparon ambos materiales, proporcionando el compuesto del título (0,030 g, 21,9 %) en forma de un sólido incoloro; MS (ESI): $m/z=207,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario B-1

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

Etapas [A] 2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-ilo)benzoato de metilo

En un vial para microondas, se mezcló 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoato de metilo (CAS RN 2201133-24-4, 0.162 g, 0.546 mmol), 4-bromo-3-fluoro-1H-pyrazole (CAS RN 1346555-56-3, 0,060 g, 0,364 mmol) y K_2CO_3 (0,151 g, 1,09 mmol) en dioxano (7,8 ml)/agua (2,6 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón. A continuación, se añadió bis(di-*ter*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (CAS RN 887919-35-9, 0,025 g, 0,036 mmol) a la mezcla, que se calentó en el microondas a 115 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución

hipersalina, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 0 % a 50 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,045 g, 49 %) en forma un sólido amarillo pálido; MS (ESI): $m/z=255,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas [B] ácido 3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-ilo)benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-3[B], proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): $m/z=241,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario B-2

Ácido 2-fluoro-3-isotiazol-3-il-benzoico

Se preparó análogamente al intermediario B-1, aunque utilizando en la etapa [A], 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoato de metilo (CAS RN 1638847-77-4) y 3-bromoisotiazol (CAS RN 55512-82-8), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite marrón; MS (ESI): $m/z=224,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario B-3

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

Se preparó análogamente al intermediario B-1, aunque utilizando en la etapa [A], 3-bromo-4-fluoro-1H-pirazol (CAS RN 1621526-49-5), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite amarillo; MS (ESI): $m/z=255,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario B-4

Litio; 2-fluoro-3-(1H-pirazol-5-ilo)benzoato

Etapas [A] 2-fluoro-3-(1H-pirazol-5-ilo)benzoato de metilo

En un tubo sellado, se mezcló K_2CO_3 (0,412 g, 2,98 mmol), 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoato de metilo (CAS RN 1638847-77-4, 0,334 g, 1,19 mmol), 3-bromo-1H-pyrazole (CAS RN 14521-80-3, 0,146 g, 0,993 mmol) y bis(di-*ter-butyl*(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (CAS RN 887919-35-9, 0,070 g, 0,099 mmol) en dioxano (5,5 ml) y agua (1,8 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30

minutos y después a 110 °C durante 3 horas adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 0 % a 60 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,59 g, 27 %) en forma un sólido amarillo pálido; MS (ESI): m/z=221,1 [M+H]⁺.

Etapas [B] Litio; 2-fluoro-3-(1H-pirazol-5-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario A-1[B], proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. MS (ESI): m/z=207,0 [M+H]⁺.

Intermediario B-5

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

Se preparó análogamente al intermediario B-4, aunque utilizando en la etapa [A], 3-bromo-4-fluoro-1H-pirazol (CAS RN 1621526-49-5), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido incoloro; MS (ESI): m/z=225,1 [M+H]⁺.

Intermediario B-6

Litio; 2-cloro-3-(1,2,4-tiadiazol-3-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario B-1, aunque utilizando en la etapa [A], 3-bromo-1,2,4-tiadiazol (CAS RN 1621526-49-5), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido incoloro; MS (ESI): m/z=241,1 [M+H]⁺.

Intermediario C-1

Ácido 2-cloro-3-(2-oxooxazolidin-3-ilo)benzoico

Etapas [A] 2-cloro-3-(2-oxooxazolidin-3-ilo)benzoato de metilo

En un tubo sellado, se mezcló 2-cloro-3-iodobenzoato de metilo (CAS RN 620621-51-4, 0,2 g, 0,675 mmol), oxazolidin-2-ona (0,117 g, 1,35 mmol) y K₂CO₃ (0,233 g, 1,69 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón. A

continuación, se añadió N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,012 g, 0,135 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,026 g, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (0,036 g, 20 %) en forma de un aceite marrón pálido; MS (ESI); m/z=256,1 [M+H]⁺.

Etapas [B] ácido 2-cloro-3-(2-oxooxazolidin-3-ilo)benzoico

Se preparó análogamente al intermediario A-1[B], proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z=242,0 [M+H]⁺.

Intermediario C-2

Litio, 2-Cloro-3-(2-oxoimidazolidin-1-ilo)benzoato

Se preparó análogamente al intermediario C-1, aunque utilizando en la etapa [A], 1,3-dimetilura, proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco como sal de litio; MS (ESI): m/z=241,1 [M+H]⁺.

Intermediarios D-1a y D1-b

Ácido 2-bromo-3-[(Z)-estiril]benzoico y ácido 2-bromo-3-[(E)-estiril]benzoico

Etapas [A] (2-Bromo-3-metoxycarbonil-fenil)metil-trifenil-fosfonio; bromuro

A una solución de trifenilfosfina (0,439 g, 1,67 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió 2-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (CAS RN 7508585-90-1, 0,515 g, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 15 horas. El precipitado sólido se separó mediante filtración, se lavó 3 veces con éter dietílico y después se secó adicionalmente, proporcionando el compuesto del título en bruto (0,918 g) en forma de un sólido blanco como sal hidrobromuro; MS (ESI): m/z=491,1 [M+H]⁺.

Etapas [B] 2-bromo-3-[(Z)-estiril]benzoato and metil 2-bromo-3-[(E)-estiril]benzoato de metilo

A una suspensión de bromuro de (2-bromo-3-metoxycarbonil-fenil)metil-trifenil-fosfonio

(0,102 g, 0,207 mmol) en THF (10 ml) enfriada a 0 °C se añadió *ter*-butóxido potásico (0,025 g, 0,226 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota benzaldehído (0,019 ml, 0,188 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se desactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 % a 40 % de EtOAc-heptano, proporcionando, respectivamente, 2-bromo-3-[(Z)-estiril]benzoato de metilo (0,013 g, 17 %) y 2-bromo-3-[(E)-estiril]benzoato de metilo (0,023 g, 38 %) en forma de aceites amarillos; MS (ESI): m/z=317,0 [M+H]⁺.

Etapla [C] ácido 2-bromo-3-[(Z)-estiril]benzoico

A (Z)-2-bromo-3-estirilbenzoato de metilo (0,113 g, 0,357 mmol) en THF (1 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (0,219 ml, 0,219 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 6 horas. La reacción se neutralizó con solución acuosa 2 M de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (D1a, 0,095 g, 87 %) en forma de un sólido blanco; MS (ESI): m/z=303,1 [M+H]⁺.

Etapla [D] ácido 2-bromo-3-[(E)-estiril]benzoico

Se preparó análogamente a la etapa [C], aunque utilizando (E)-2-bromo-3-estirilbenzoato de metilo, proporcionando el compuesto del título en bruto (D1b, 85 %) en forma de un sólido blanco; MS (ESI): m/z=303,1 [M+H]⁺.

Intermediario D-2

Ácido 2-bromo-3-[(E)-2-[4-(*ter*-butoxicarbonilamino)fenil]vinil]benzoico

Se preparó análogamente al intermediario D-1b, aunque utilizando en la etapa [B], (4-formilfenil)carbamato de *ter*-butilo (CAS RN 144072-30-0), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de aceite incoloro; MS (ESI): m/z=418,2 [M+H]⁺.

Intermediario D-3

Ácido 2-bromo-3-[(E)-2-(4-carboxifenil)vinil]benzoico

Se preparó análogamente al intermediario D-1b, aunque utilizando en la etapa [B], 4-formilbenzoato de metilo (CAS RN 1571-08-0), proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amorfo incoloro; MS (ESI): $m/z=346,9$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1

[(7S,9aR)-7-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona

En un matraz, se mezcló (7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (intermediario I-3A, 0,015 g, 0,053 mmol) y ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico (CAS RN 33234-36-5, 0,010 g, 0,055 mmol) en DMF (0,5 ml). A continuación, se añadió base de Hünig (0,023 ml, 0,132 mmol) seguido de HATU (0,021 g, 0,055 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (0,012 g, 50 %) en forma de un sólido amorfo incoloro; MS (ESI); $m/z=453,2$ $[M+H]^+$.

Los ejemplos siguientes listados en la Tabla 2 se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1, mediante la utilización de los intermediarios y/o compuestos comerciales indicados, y utilizando el método de purificación mencionado, tal como HPCL de fase inversa (columna Gemini NX) o cromatografía flash en gel de sílice.

Tabla 2

Ej.	Nombre	Intermediarios	MS, m/z
	Aspecto		$[M+H]^+$
	Método de purificación		o
			$[M-H]^-$

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
2	[(7R,9aS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-3B e ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico	453,2
3	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-3	471,2
4	[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2B e Intermediario A-3	471,2

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
5	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario B-1	489,2
6	[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2B e Intermediario B-1	489,2
7	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-ilo)metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A y ácido 2-cloro-6-metoxi-3-piridíncarboxílico (CAS RN 503000-87-1)	436,2

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
8	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(6-amino-2-metilpiridin-3-ilo)metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A y ácido 6-amino-2-metil-3-piridíncarboxílico (CAS RN 680208-82-6)	401,2
9	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-ilo)fenil]metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A y Intermediario A-1	476,2
10	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(3-hidroxiazetidin-1-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A y Intermediario A-2	460,3

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
11	5-[(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-6-cloro-1-metilpiridin-2-ona Amorfo amarillo Cromatografía flash	Intermediario I-2B y Ácido 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (CAS RN 1007571-57-4)	436,2
12	5-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-6-cloro-1-metilpiridin-2-ona Amorfo blanquecino Cromatografía flash	Intermediario I-2A y Ácido 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (CAS RN 1007571-57-4)	436,2
13	3-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]-1,3-oxazolidin-2-ona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario C-1	492,1

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
14	1-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]imidazolidin-2-ona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario C-2	489,2
15	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(4-metil-1H-pirazol-3-ilo)fenil]metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-5	469,2
16	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-metil-1H-pirazol-5-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-4	485,2

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
17	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[3-(4-metil-1H-pirazol-3-ilo)fenil]metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-6	451,3
18	[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-4A y ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico	470,2
19	[(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona sólido blanquecino HPLC de fase inversa	Intermediario I-4B e ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico	470,2

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
20	[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-5-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-4A e Intermediario A-3	506,3
21	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-fluoro-3-morfolino-fenil)metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-7	474,3
22	4-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-fluorofenil]piperazin-1-carboxilato de <i>ter</i>-butilo Amorfo incoloro Cromatografía flash	Intermediario I-2A e Intermediario A-8	573,4

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
27	[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-bromo-3-[(Z)-2-feniletenil]fenil]metanona Aceite marrón pálido Cromatografía flash	Intermediario I-6 y Intermediario D1a	535,1
28	[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-bromo-3-[(E)-2-feniletenil]fenil]metanona Sólido blanquecino Cromatografía flash	Intermediario I-6 y Intermediario D1b	535,1
29	<i>N</i>-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromofenil]etenil]fenil]carbamato de <i>ter</i>-butilo Sólido blanquecino Cromatografía flash	Intermediario I-6 y Intermediario D2	650,3

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
32	[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiacetidin-1-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-4A y Intermediario A-1	511,3
33	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-hidroxifenil)metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A y Ácido 2-cloro-3-hidroxibenzoico (CAS RN 51786-10-8)	421,2
34	4-(3-((7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-2-fluorofenil)piperazin-2-ona Espuma blanquecina HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A y Intermediario A-9	487,3

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
35	4-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-clorofenil]piperazin-2-ona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-10	504,3
36	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilo)fenil]metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-11	503,5
37	[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-4A y Ácido 2-cloro-3-(difluorometoxi)benzoico (CAS RN 1427432-41-4)	506,4

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
38	[(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-4B y Ácido 2-cloro-3-(difluorometoxi)benzoico (CAS RN 1427432-41-4)	506,4
39	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(3-hidroxiazetidin-1-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario A-2	478,4
40	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-ilo)fenil]metanona Sólido incoloro Cromatografía flash	Intermediario I-3A e Intermediario A-1	494,2

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻
41	[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-fluorofenil)metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-4A y Ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico (CAS RN 102940-86-3)	458,3
42	[(7S,9aS)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-fluorofenil)metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-4B y Ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico (CAS RN 102940-86-3)	458,3
43	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]metanona Sólido amarillo Cromatografía flash	Intermediario I-3A e Intermediario A-12	508,3

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
44	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]metanona Sólido amarillo Cromatografía flash	Intermediario I-3A e Intermediario A-13	508,3
45	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-13	490,3
46	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-14	490,3

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
47	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]fenil]metanona Sólido amarillo HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario A-15	522,3
48	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]fenil]metanona Sólido amarillo HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario A-16	522,3
49	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro Cromatografía flash	Intermediario I-2A e Intermediario A-17	504,3

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
50	[2-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-ilo)fenil]-[rac-(7R,9aS)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario A-18	504,3
51	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]fenil]metanona Espuma incolora HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario A-19	524,1
52	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidin-1-il]fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario A-20	526,2

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
53	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidin-1-il]fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario A-21	508,3
54	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1H-pirazol-3-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario A-3	489,3
55	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1H-pirazol-3-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario A-22	473,3

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
56	[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1,2-tiazol-3-ilo)fenil]metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-2A e Intermediario B-2	472,3
57	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-ilo)fenil]metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario B-3	507,3
58	[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-[3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidin-3-il]fenil]metanona Sólido amarillo HPLC de fase inversa	Intermediario I-3A e Intermediario B-6	507,3

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
59	[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona Espuma incolora HPLC de fase inversa	Intermediario I-10A y ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico	437,2
60	[(7R,9aS)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-cloro-3-metoxifenil)metanona Espuma incolora HPLC de fase inversa	Intermediario I-10B y ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico	437,2
61	[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(1H-pirazol-5-ilo)fenil]metanona Sólido incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-10A e Intermediario B-4	457,2

Ej.	Nombre Aspecto Método de purificación	Intermediarios	MS, m/z [M+H]⁺ o [M-H]⁻
62	[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-fluoro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-ilo)fenil]metanona Aceite incoloro. Cromatografía flash	Intermediario I-10A e Intermediario B-5	475,2
63	[(7S,9aR)-7-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-ilo)fenil]metanona Amorfo incoloro HPLC de fase inversa	Intermediario I-10A e Intermediario A-2	478,2
64	[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-5-ilo)fenil]metanona Espuma incolora HPLC de fase inversa	Intermediario I-4A e Intermediario B-3	524,2

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2-fluoro-3-piperazin-1-ilfenil)metanona

A una solución de 4-[3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-fluorofenil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 22, 0,023 g, 0,040 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,047 ml, 0,607 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró al vacío; el residuo se introdujo en EtOAc, se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título en bruto (0,017 g, 82 %) en forma de sólido amarillo; MS (ESI): m/z=473,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

(2-Cloro-3-metoxifenil)-[*rac*-(7R,9aS)-7-hidroxi-7-(2-metilpropil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona

Una suspensión de cloruro de cerio (III) (0,092 g, 0,372 mmol) en THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución 2 M de bromuro de isobutilmagnesio en THF (0,155 ml, 0,310 mmol) y se continuó con la agitación a dicha temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de 2-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-ona (intermediario I-5, 0,100 g, 0,310 mmol) en THF (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se desactivó con agua, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc. La solución resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (0,014, 12 %) en forma de sólido incoloro amorfo; MS (ESI): m/z=381,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

(2-cloro-3-metoxifenil)-[*rac*-(7R,9aS)-7-ciclopentil-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona

Se preparó análogamente al Ejemplo 24, aunque utilizando una solución 1 M de bromuro de ciclopentilmagnesio en THF, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo pálido; MS (ESI): m/z=393,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

(2-Cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-(trifluorometil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, una solución de 2-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-ona (intermediario I-5, 0,1 g, 0,310 mmol) en THF (1,7 ml) se enfrió a -5 °C con un baño de hielo-sal. Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0,055 ml, 0,372 mmol); tras 10 minutos, se añadió una solución 1 M de TBAF (0,310 ml, 0,310 mmol) en THF a la mezcla, manteniendo simultáneamente una temperatura inferior a 2 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos adicionales y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 2 horas. La mezcla se desactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, solución hipersalina, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 50 % a 100 % de EtOAc-heptano, proporcionando el compuesto del título (0,022 g, 18 %) en forma un sólido incoloro; MS (ESI): m/z=393,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

N-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromofenil]etenil]fenil]prop-2-enamida

Etapas [A] [(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[3-[(E)-2-(4-aminofenil)vinil]-2-bromo-fenil]metanona

A una solución de N-[4-[(E)-2-[3-[(7R,9aR)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-bromofenil]etenil]fenil]carbamato de *ter*-butilo (Ejemplo 29, 0,007 g, 0,011 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,017 ml, 0,222 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío; el residuo se introdujo en EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título en bruto (0,008 g) en forma de sólido amarillo; MS (ESI): m/z=550,1 [M+H]⁺.

Etapa [B] *N*-[4-[(*E*)-2-[3-[(7*R*,9*aR*)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9*a*-octahidropirido[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil]-2-bromofenil]etenil]fenil]prop-2-enamida

A una solución de [(7*R*,9*aR*)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9*a*-octahidropirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]-[3-[(*E*)-2-(4-aminofenil)vinil]-2-bromo-fenil]metanona (0,008 g, 0,015 mmol) y ácido acrílico (0,001 g, 0,015 mmol) en DMF (0,2 ml) se añadió base de Hünig (0,008 ml, 0,046 mmol) seguido de HATU (0,006 g, 0,017 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución hipersalina; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (0,005 g, 5 %) en forma de amorfo incoloro; MS (ESI): *m/z*=604,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

4-[(*E*)-2-[3-[(7*R*,9*aR*)-7-(4-Clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9*a*-octahidropirido[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil]-2-bromo-fenil]vinil]-*N*-metil-benzamida y 3-[(*E*)-2-[4-[(7*R*,9*aR*)-7-(4-clorofenil)-1,3,4,6,7,8,9,9*a*-octahidropirido[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil]fenil]vinil]-2-bromo-*N*-metil-benzamida

A una solución de ácido 2-bromo-3-[(*E*)-2-(4-carboxifenil)vinil]benzoico (intermediario D-3, 0,04 g, 0,115 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió base de Hünig (0,05 ml, 0,288 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota una mezcla de hidrocloreuro de metanamina (0,008 g, 0,115 mmol) y (7*R*,9*aR*)-7-(4-clorofenil)octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina (intermediario I-6, 0,029 g, 0,115 μ moles) en DMF (0,5 ml)/base de Hünig (0,05 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla, que seguidamente se agitó en un lote ultrasónico. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se recogió y se vertió en una solución acuosa 1 M de Na₂CO₃ y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; se eluyó con un gradiente de 0 % a 5 % de MeOH-DCM, proporcionando los compuestos del título (0,032 g, 44 %) en forma de una mezcla 1:1 de isómeros como sólidos blanquecinos; MS (ESI): *m/z*=592,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo)metanona

Etapas [A] 4-[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de *ter*-butilo

Se prepararon, análogamente al Ejemplo 1 aunque utilizando (7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,2,3,4,6,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-7-ol (intermediario I-3A) y ácido 1-*ter*-butoxicarbonilindoline-4-carboxílico (CAS RN 208774-11-2), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora; MS (ESI): $m/z=530,4$ $[M+H]^+$.

Etapas [B] [(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo)metanona

A una solución de 4-[(7S,9aR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de *ter*-butilo (0,03 g, 0,057 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,087 ml, 1,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando el compuesto del título en bruto (0,007 g, 29 %) en forma de una espuma incolora; MS (ESI): $m/z=430,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[4-cloro-5-(1H-pirazol-3-ilo)piridin-3-il]metanona

En un tubo sellado, se disolvió [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(5-bromo-4-cloropiridin-3-ilo)metanona (intermediario 9, 0,023 g, 0,048 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol-1-carboxilato de *ter*-butilo (CAS RN 1256359-17-7, 0,017 g, 0,058 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,004 g, 0,005 mmol) en DMF (0,25 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón. A continuación, se añadió una solución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (0,145 ml, 0,145 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución

hipersalina, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (0,003 g, 12 %) en forma de un sólido incoloro; MS (ESI): m/z=472,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-3-ilo)fenil]metanona

En un vial para microondas, se mezcló ácido [3-[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]-2-cloro-fenil]borónico(intermediario I-7, 0,03 g, 0,067 mmol), 3-bromoisotiazol (CAS RN 55512-82-8, 0,01 g, 0,061 mmol), bis(di-*ter-butil*(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (CAS RN 887919-35-9, 0,004 g, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (0,025 g, 0,183 mmol) en dioxano (1,72 ml) y agua (0,440 ml). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó en el microondas a 90 °C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (0,005 g, 16 %) en forma de un sólido amorfo incoloro; MS (ESI): m/z=488,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-4-ilo)fenil]metanona

Se preparó análogamente al Ejemplo 67, aunque utilizando 4-bromoisotiazol (CAS RN 24340-77-0), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro; MS (ESI): m/z=488,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

[(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[2-cloro-3-(1,2-tiazol-3-ilo)fenil]metanona

Se preparó análogamente al Ejemplo 67, aunque utilizando ácido 2-cloro-3-((7R,9aR)-7-hidroxi-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil)fenil]borónico (intermediario I-8) y bromoisotiazol (CAS RN 55512-82-8), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro; MS

(ESI): $m/z=523,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

[(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-[4-metil-5-(1H-pirazol-3-ilo)piridin-3-il]metanona

Se preparó análogamente al Ejemplo 66, aunque utilizando [(7S,9aR)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-(5-bromo-4-metilpiridin-3-ilo)metanona (intermediario I-11) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora; MS (ESI): $m/z=452,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplos 71 y 72

(2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona y (2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-hidroxi-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona

A una suspensión de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (CAS RN 436799-32-5, 0,12 g, 0,531 mmol) en tolueno (4,2 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió una solución 1,6 M de n-BuLi en hexanos (0,398 ml, 0,637 mmol) y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 2-(2-cloro-3-metoxibenzoil)-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-ona (intermediario I-5, 0,189 g, 0,584 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 3 horas. La mezcla se desactivó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con H_2O y solución hipersalina, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20 % a 60 % de EtOAc en heptano, proporcionando, respectivamente, (2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aR)-7-hidroxi-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona (Ejemplo 71, 0,006 g, 2,4 %) y 65 mg de material menos puro que contiene los compuestos Trans. Dicho residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando (2-cloro-3-metoxifenil)-[rac-(7R,9aS)-7-hidroxi-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4,6,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metanona (Ejemplo 72, 0,004 g, 1,8 %) en forma de sólidos amorfos incoloros; MS (ESI):

$m/z=470,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

Puede utilizarse un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* a modo del ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

Por tableta

Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Ejemplo 74

Puede utilizarse un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* a modo del ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

Por cápsula

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