

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 911**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2004 E 04794259 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1675859**

54 Título: **Moduladores de receptores de la serotonina**

30 Prioridad:

07.10.2003 US 509437 P

04.02.2004 US 541746 P

05.10.2004 US 958325

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.03.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**WACKER, DEAN A.;
ZHAO, GUOHUA;
KWON, CHET;
VARNES, JEFFREY G. y
STEIN, PHILIP D.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 911 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

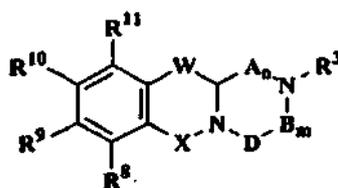
Moduladores de receptores de la serotonina

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 5 El neurotransmisor/la hormona serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) regula muchos procesos fisiológicos a través de un grupo de al menos 14 receptores distintos que están organizados en 7 subfamilias (Hoyer, D. y col., *Pharmacol. Rev.*, 46, 1994). La subfamilia 5-HT₂ está compuesta por los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, tal como se determina por homología génica y propiedades farmacológicas. Existe una correlación sustancial para la relación entre la modulación del receptor 5-HT₂ y una diversidad de enfermedades y tratamientos. Antes de los primeros años de la década de 1990, los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{2A} se denominaban 5-HT_{1C} y 5-HT₂, respectivamente.
- 10 El agonismo o antagonismo directo o indirecto de receptores 5-HT₂, bien selectivamente o bien no selectivamente, se ha asociado con el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central (SNC), que incluyen obesidad, depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares. En un pasado reciente se ha documentado bien la contribución de la actividad serotoninérgica al modo de acción de fármacos contra la obesidad. Se han desarrollado compuestos que aumentan el tono basal general de serotonina en el SNC como fármacos anorécticos. Los agentes de liberación de serotonina tales como fenfluramina, actúan aumentando la cantidad de serotonina presente en la sinapsis nerviosa.
- 15 Estos tratamientos innovadores, sin embargo, no carecen de efectos secundarios. Debido al mecanismo de acción de agentes de liberación de serotonina, influyen en la actividad de una serie de subtipos de receptores de serotonina en una amplia diversidad de órganos que incluyen los no asociados con el mecanismo de acción deseado. Esta modulación no específica de la familia de receptores de serotonina tiene, muy probablemente, un papel significativo en el perfil de efectos secundarios. Además, estos compuestos o sus metabolitos tienen, a menudo, una afinidad alta por una serie de receptores de serotonina, así como una serie amplia de otros neurotransmisores monoamina y receptores dañinos. Eliminar algo de la reactividad cruzada del receptor permitiría el examen y el posible desarrollo de ligandos terapéuticos potentes con un perfil de efectos secundarios mejorado.
- 20 El receptor 5-HT_{2C} es un receptor acoplado a proteína G. Se expresa casi exclusivamente en el sistema nervioso central, incluido el hipotálamo, hipocampo, núcleo amigdalino, núcleo del tracto solitario, médula espinal, córtex, bulbo olfatorio, área tegmentaria ventral (ATV), núcleo accumbens y plexo coroide (Hoffman, B. y Mezey, E., *FEBS Lett.*, 247, 1989). Existen amplias evidencias que apoyan el papel de ligandos del receptor 5-HT_{2C} selectivos en una serie de tratamientos de enfermedades. R ratones con 5-HT_{2C} inactivado desarrollan un síndrome de obesidad en estado tardío que no es reversible con fenfluramina u otros agonistas de 5-HT_{2C} que actúan directamente tales como mCPP (Nonogaki, K., y col., *Nature Med.*, 4, 1998; Vickers, S., y col., *Psychopharmacology*, 143, 1999). La administración de agonistas de 5-HT_{2C} selectivos a ratas provoca una reducción de la ingesta de alimento y la reducción correspondiente del peso corporal (Vickers, S. y col., *Br. J. Pharmacol.*, 130, 2000) y estas respuestas pueden bloquearse mediante la administración de antagonistas de 5-HT_{2C} selectivos (Vicker, S. y col., *Neuropharmacol.*, 41, 2001). La modulación del receptor 5-HT_{2C} en el hipotálamo también puede influir en la termorregulación (Mazzola-Pomietto, P. y col., *Psychopharmacology*, 123, 1996), el sueño (Sharpley, A. y col., *Neuropharmacology*, 33, 1994), el comportamiento sexual y la función neuroendocrina (Rittenhouse, P. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 271, 1994). La activación de receptores 5-HT_{2C} en el ATV modula la actividad de neuronas dopaminérgicas que están implicadas en aspectos de depresión (Di Matteo, V. y col., *Trends Pharmacol. Sci.*, 22, 2001) y agonistas del receptor 5-HT_{2C} tales como WAY 161503, RO 60-0175 y RO 60-0332 son activos en modelos de depresión en roedores (Cryan, J. y Lucki, I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295, 2000). Se ha informado de que agonistas de 5-HT_{2C} reducen el efecto placentero de la administración de nicotina en ratas (Grottick, A. y col., *Psychopharmacology*, 157, 2001) e influye en las respuestas del roedor a la administración de cocaína (Grottick, A. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295, 2000). La modulación de receptores 5-HT_{2C} en la médula espinal puede influir en la percepción de dolor (Chojnacka-Wojcik, E. y col., *Pol. J. Pharmacol.*, 46, 1994). También existen datos que indican que los agonistas del receptor de 5-HT_{2C} mCPP y RO 60-0175 median erecciones de pene duraderas (Millan, M. y col., *Eur J. Pharmacol.* 325, 1997).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- La presente solicitud describe compuestos según la fórmula I, incluidas formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que A, B, D, m, n, R³, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, W y X se describen en el presente documento.
- 50 Adicionalmente, en la presente solicitud se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto según la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Finalmente, en la presente solicitud se describen los compuestos según la fórmula I, tanto solos como en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades del sistema nervioso central, dolor cefálico, migrañas y trastornos gastrointestinales.



I

DEFINICIONES

Las definiciones siguientes se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de la presente memoria, a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos.

- 5 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo", tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos de cadena tanto lineal como ramificada que contiene de 1 a 40 carbonos, preferentemente de 1 a 20 carbonos, más preferentemente de 1 a 6 carbonos, en la cadena normal, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos y similares.

El término "alquileno", tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos enlazantes alquilo anteriores que tienen enlaces sencillos para su unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes.

- 15 A menos que se indique lo contrario, el término "alqueniilo", tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 6 carbonos en la cadena normal que incluyen uno o más enlaces dobles en la cadena normal tales como, por ejemplo, vinilo, 2-propeniilo, 3-buteniilo, 2-buteniilo, 4-penteniilo, 3-penteniilo, 2-hexeniilo, 3-hexeniilo, 2-hepteniilo, 3-hepteniilo, 4-hepteniilo, 3-octeniilo, 3-noneniilo, 4-deceniilo, 3-undeceniilo, 4-dodeceniilo, 4,8,12-tetradecatrieniilo y similares.

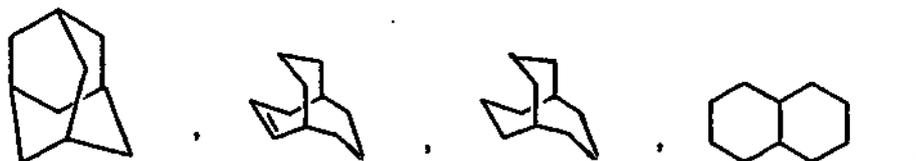
- 20 El término "alqueniileno", tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos enlazantes alqueniilo que tienen enlaces sencillos para su unión en dos átomos de carbono diferentes.

- 25 A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo", tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal que incluyen uno o más enlaces triples tales como, por ejemplo, 2-propiniilo, 3-butiniilo, 2-butiniilo, 4-pentiniilo, 3-pentiniilo, 2-hexiniilo, 3-hexiniilo, 2-heptiniilo, 3-heptiniilo, 4-heptiniilo, 3-octiniilo, 3-noniniilo, 4-deciniilo, 3-undeciniilo, 4-dodeciniilo y similares y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios grupos funcionales tal como se han definido anteriormente para alquilo.

- 30 El término "alquinileno", tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos enlazantes alquinilo que tienen enlaces sencillos para su unión en dos átomos de carbono diferentes.

El término "halógeno" o "halo", tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

- 35 A menos que se indique lo contrario, el término "alquinileno", tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, que incluyen alquilos monocíclicos, alquilos bicíclicos y alquilos tricíclicos, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferentemente de 4 a 10 carbonos que forman los anillos, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexeniilo,



- 40 en los que el cicloalquilo puede estar condensado a 1 anillo aromático tal como se describe para arilo.

El término "heterocíclico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico no sustituido o sustituido estable de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O, S, SO y/o el grupo SO₂, en el que

los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que tiene como consecuencia la creación de una estructura estable tal como, por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo y oxadiazolilo.

- 5 El término "arilo", tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción anular tal como, por ejemplo, fenilo o naftilo, y puede incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales condensados al "arilo" tales como, por ejemplo, anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroarilo.

- 10 El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, azufre, oxígeno y/o un grupo SO o SO₂. Dichos anillos pueden estar condensados a otro anillo tal como, por ejemplo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo e incluye N-óxidos posibles.

- 15 El término "oxi", tal como se usa en el presente documento como parte de otro grupo se refiere a un átomo de oxígeno que sirve como enlazante entre dos grupos tales como, por ejemplo, hidroxilo, oxialquilo, oxialquenilo, oxialquinilo, oxiperfluoroalquilo (por ejemplo, -OCF₃), oxiarilo, oxiheteroarilo, oxicarboalquilo, oxicarboalquenilo, oxicarboalquinilo, oxicarboarilo, oxicarboheteroarilo, oxicarboalquilo, oxicarboaminoalquilo, oxicarboaminoalquenilo, oxicarboaminoalquinilo, oxicarboaminoarilo, oxicarboaminocicloalquilo, oxicarboaminoheterociclilo, oxicarboaminoheteroarilo, aminocarboxialquilo, aminocarboxialquenilo, aminocarboxialquinilo, aminocarboxiarilo, aminocarboxicicloalquilo, aminocarboxiheterociclilo y
- 20 aminocarboxiheteroarilo.

- El término "carbo", tal como se usa en el presente documento como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbononilo (C=O) que sirve de enlazante entre dos grupos tales como, por ejemplo, carboalquilo, carboalquenilo, carboalquinilo, carboarilo, carboheteroarilo, carbocicloalquilo, carboxialquilo, carboxialquenilo, carboxialquinilo, carboxiarilo, carboxiheteroarilo, carboxicicloalquilo, oxicarboalquilo, oxicarboalquenilo, oxicarboalquinilo, oxicarboarilo, oxicarboheteroarilo, oxicarboalquilo, carboaminoalquilo, carboaminoalquenilo, carboaminoalquinilo, carboaminoarilo, carboaminocicloalquilo, carboheterociclilo, carboheteroarilo, carboaminoheterociclilo, carboaminoheteroarilo, aminocarboalquilo, aminocarboalquenilo, aminocarboalquinilo, aminocarboarilo, aminocarboalquilo, aminocarboalquilo, aminocarboheterociclilo, aminocarboheteroarilo, oxicarboaminoalquilo, oxicarboaminoalquinilo, oxicarboaminoarilo, oxicarboaminocicloalquilo, oxicarboaminoheterociclilo, oxicarboaminoheteroarilo, aminocarboxialquilo, aminocarboxialquenilo, aminocarboxialquinilo, aminocarboxiarilo, aminocarboxicicloalquilo, aminocarboxiheterociclilo, aminocarboxiheteroarilo, aminocarboaminoalquilo, aminocarboaminoalquenilo, aminocarboaminoalquinilo, aminocarboaminoarilo, aminocarboaminocicloalquilo, aminocarboheterociclilo, aminocarboheteroarilo, aminocarboaminoheterociclilo y aminocarboaminoheteroarilo.
- 25
- 30

- 35 El término "tio", tal como se usa en el presente documento como parte de otro grupo se refiere a un átomo de azufre que sirve como enlazante entre dos grupos tales como, por ejemplo, tionalquilo, tionalquenilo, tionalquinilo, tioarilo, tioheteroarilo, tioheterociclilo y tiocicloalquilo.

- 40 El término "perfluoro", tal como se usa en el presente documento como parte de otro grupo se refiere a un grupo en el que más de un átomo de hidrógeno unido a uno o más átomos de carbono en el grupo se ha reemplazado por un átomo de flúor tal como, por ejemplo, perfluoroalquilo (por ejemplo -CF₃), perfluoroalquenilo, perfluoroalquinilo y oxiperfluoroalquilo.

- 45 El término "amino", tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un átomo de nitrógeno que puede ser bien terminal o bien un enlazante entre dos grupos adicionales, en el que el grupo puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria (dos átomos de hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno, un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno y ningún átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno, respectivamente) tal como, por ejemplo, amino, aminoalquilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, aminoarilo, aminoheteroarilo, aminocicloalquilo, alquilamino, alquenilamino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboaminoalquilo, carboaminoalquenilo, carboaminoalquinilo, carboaminoarilo, carboaminocicloalquilo, carboheterociclilo, carboheteroarilo, carboaminoheterociclilo, carboaminoheteroarilo, aminocarboalquilo, aminocarboalquenilo, aminocarboalquinilo, aminocarboarilo, aminocarboalquilo, aminocarboalquilo, aminocarboheterociclilo, aminocarboheteroarilo, oxicarboaminoalquilo, oxicarboaminoalquenilo, oxicarboaminoalquinilo, oxicarboaminoarilo, oxicarboaminocicloalquilo, oxicarboaminoheterociclilo, oxicarboaminoheteroarilo, aminocarboxialquilo, aminocarboxialquenilo, aminocarboxialquinilo, aminocarboxiarilo, aminocarboxicicloalquilo, aminocarboxiheterociclilo, aminocarboxiheteroarilo, aminocarboaminoalquilo, amino-carboaminoalquenilo, aminocarboaminoalquinilo, aminocarboaminoarilo, aminocarboaminocicloalquilo, aminocarboheterociclilo, aminocarboheteroarilo, aminocarboaminoheterociclilo, aminocarboaminoheteroarilo, sulfoalquilo, sulfoalquenilo, sulfoalquinilo, sulfoarilo, sulfocicloalquilo, sulfoheterociclilo y sulfoheteroarilo.
- 50
- 55

El término "nitrilo", tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo ciano (un átomo de carbono unido con enlace triple a un átomo de nitrógeno).

El término "sulfo", tal como se usa en el presente documento como parte de otro grupo se refiere a un grupo $-SO_2-$ tal como, por ejemplo, sulfoalquilo, sulfoalquenilo, sulfoalquinilo, sulfoarilo, sulfocicloalquilo, sulfoheterociclo y sulfoheteroarilo.

5 La administración de un agente terapéutico de la invención incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la invención. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar o prevenir una afección que puede tratarse con la administración de una composición de la invención. Esa cantidad es la cantidad suficiente para mostrar un efecto terapéutico o preventivo o de mejora detectable. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento o la prevención de las afecciones enumeradas en el presente documento. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del tamaño y la salud del sujeto, la naturaleza y amplitud de la enfermedad que se está tratando, recomendaciones del médico responsable del tratamiento y los productos terapéuticos o combinaciones de productos terapéuticos seleccionados para la administración. Por lo tanto, no es útil especificar una cantidad eficaz exacta anticipadamente.

15 Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y del espíritu de la invención.

La expresión "ésteres de profármacos", tal como se emplea en el presente documento, incluye los ésteres y carbonatos que se forman haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula I con agentes acilantes sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para producir acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

20 Son bien conocidas en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth y col., Ch. 31, (Academic Press, 1996);

b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. capítulo 5, páginas 113 -191 (Harwood Academic Publishers, 1991).

25 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluido uno cualquiera de los sustituyentes R. Por consiguiente, el compuesto de fórmula I puede existir en formas enantiómeras o diastereómeras o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, técnicas cromatográficas o cristalización fraccional.

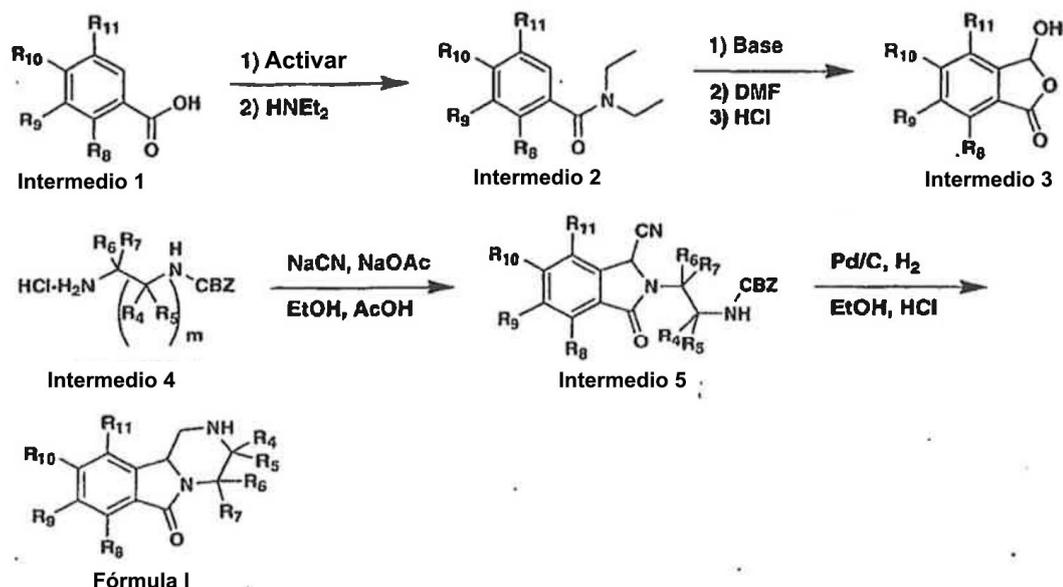
35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I de la invención incluyen sales de metales alcalinos tales como litio, sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio o magnesio, así como, cinc o aluminio y otros cationes tales como amonio, colina, dietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, así como aniones farmacéuticamente aceptables tales como cloruro, bromuro, yoduro, tartrato, acetato, metanosulfonato, maleato, succinato, glutarato, estearato y sales de aminoácidos naturales tales como arginina, lisina, alanina y similares y ésteres de profármacos de los mismos.

SÍNTESIS

40 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de una serie de rutas bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, conjuntamente con procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la técnica. Los procedimientos preferentes incluyen, pero no están limitados a, los descritos a continuación.

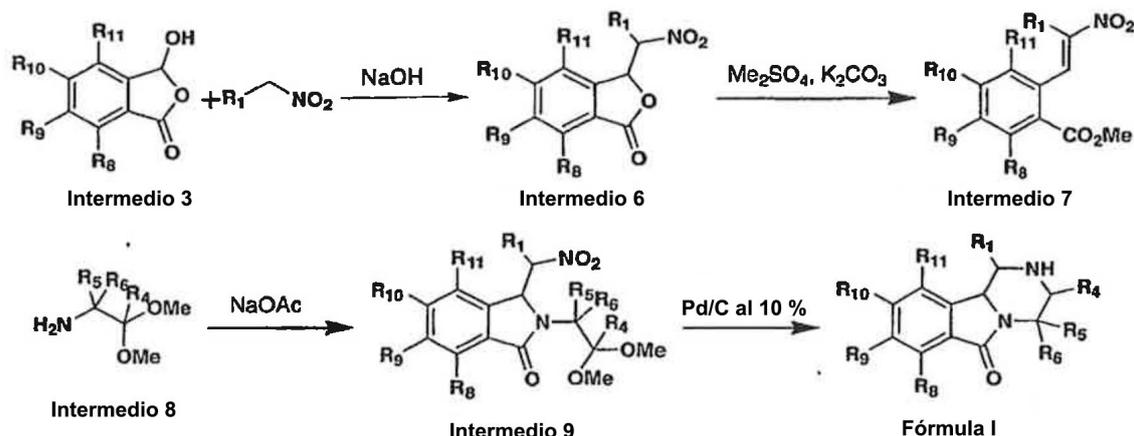
45 Los compuestos novedosos de fórmula I pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se efectúan. Además, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen el disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de procesamiento, se eligen por ser las condiciones estándar para esa reacción, lo que debería reconocer fácilmente un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula del documento debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula I y que se incluyen en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los procedimientos descritos. Dichas restricciones a los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, serán obvias para un experto en la técnica y deben usarse procedimientos alternativos.

ESQUEMA 1



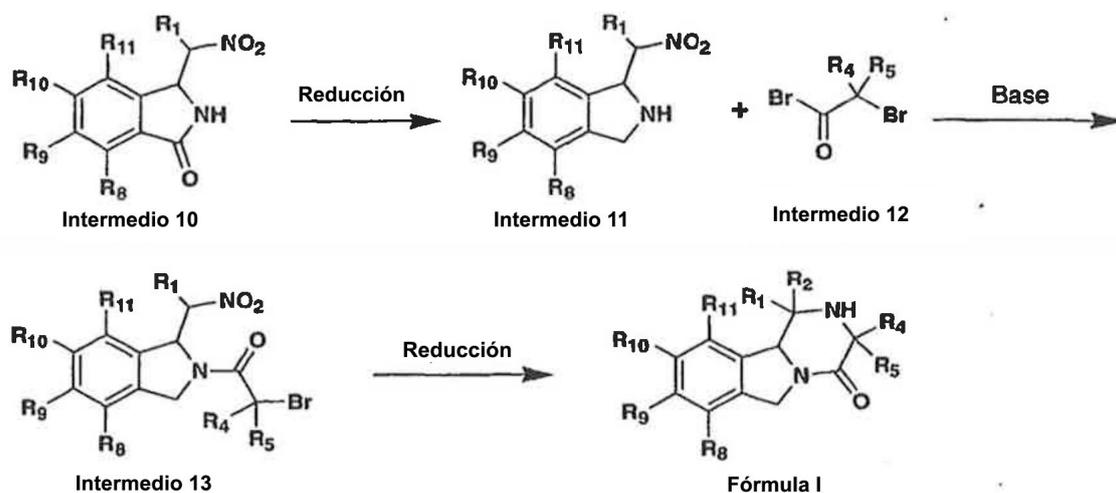
Los compuestos de fórmula I en la que W se define como un enlace, pueden prepararse mediante procedimientos representados en el Esquema 1. Los ácidos benzoicos, que están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse mediante muchas metodologías de síntesis fácilmente reconocibles por un experto en la técnica, pueden activarse con reactivos tales como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, diciclohexilcarbodiimida, etc. en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, etc. a de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. El ácido activado puede tratarse después con dietilamina en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, etc., a de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, proporcionando el intermedio 2. EL intermedio 2 puede formarse empleando una base tal como LDA, KHMDS, s-BuLi, etc. en THF, éter, dioxano, etc. a de -78 °C a temperatura ambiente con o sin un agente de coordinación tal como, pero sin limitación, TEMDA seguido por la adición de DMF. El producto se trata después con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, etc. en un disolvente adecuado tal como agua a de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, proporcionando el intermedio 3. El intermedio 3 puede tratarse después según los procedimientos de Welch, en J. Org. Chem. 1982, 47, 886, con el intermedio 4, que está disponible en el mercado o puede sintetizarse mediante muchas metodologías de síntesis conocidas por un experto en la técnica, en presencia de cianuro de sodio, acetato de sodio en etanol y ácido acético, proporcionando el intermedio 5. La ciclación puede realizarse en condiciones reductoras con agentes tales como paladio, platino, etc. con hidrógeno en disolventes tales como etanol, metanol, ácido acético, ácido clorhídrico, etc. proporcionando compuestos de fórmula I.

ESQUEMA 2



Alternativamente, pueden sintetizarse compuestos de formula I mediante los procedimientos de Ferland y col., en Can. J. Chem. 1985, 63, 361 y referencias de dicho documento, con modificaciones secundarias dependiendo de R_1 que debería reconocer fácilmente un experto en la técnica. El intermedio 3 puede tratarse con un nitroalcano en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, agua, etc. a de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente, proporcionando compuestos del intermedio 6. La lactona puede abrirse con un agente alquilante tal como, pero sin estar limitado a, sulfato de dimetilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc. en un disolvente adecuado tal como acetona, acetonitrilo, etc., produciendo compuestos del intermedio 7. La lactama puede formarse mediante la adición de aminas, intermedio 8, en presencia de bases débiles tales como, pero sin estar limitadas a, acetato de sodio en un disolvente adecuado tal como acetona, acetonitrilo, etc., produciendo compuestos del intermedio 9. Finalmente, los compuestos pueden ciclarse en condiciones reductoras con agentes tales como paladio, platino, etc. con hidrógeno en disolventes tales como etanol, metanol, ácido acético, ácido clorhídrico, etc., proporcionando compuestos de fórmula I.

ESQUEMA 3

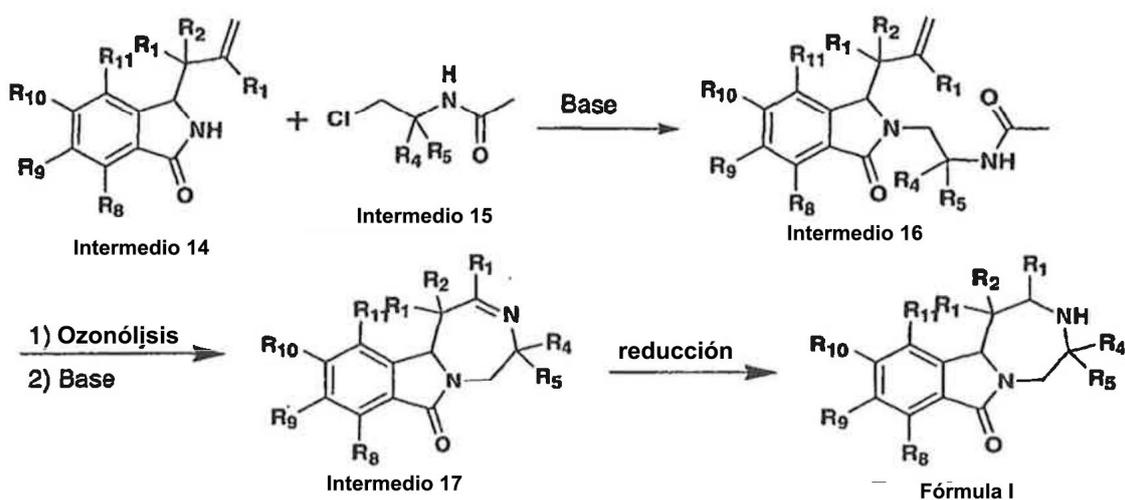


15

Alternativamente, pueden sintetizarse compuestos de formula I según procedimientos descritos en el Esquema 3. El intermedio 10 puede prepararse según la síntesis descrita en el Esquema 2 sustituyendo amoniaco por el intermedio

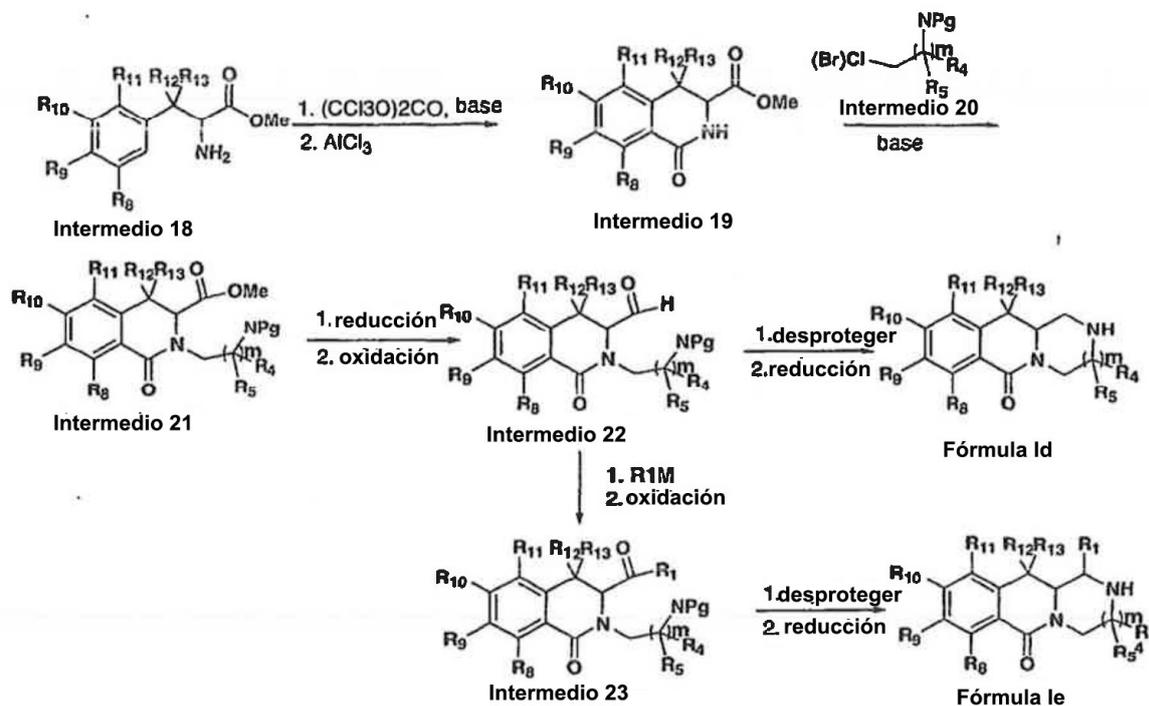
8. La reducción de la lactama puede llevarse a cabo con reactivos tales como borohidruro de sodio, borano, etc. en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, etc. a de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, proporcionando el intermedio 11. La acilación de la amina con compuestos del intermedio 12 en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, etc. en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, etc., proporciona el intermedio 13. Finalmente, la ciclación puede realizarse reduciendo el grupo nitro con reactivos tales como paladio, platino, etc. con hidrógeno en disolventes tales como etanol, metanol, ácido acético, ácido clorhídrico, etc., proporcionando compuestos de fórmula I.

ESQUEMA 4



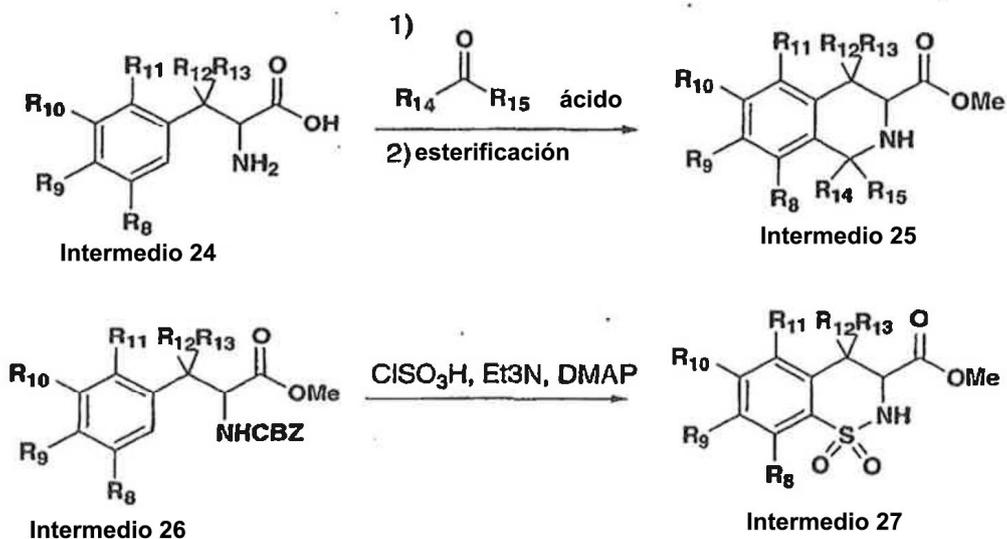
- También pueden sintetizarse compuestos de Fórmula I mediante procedimientos descritos en el Esquema 4. Los compuestos del intermedio 14, que pueden sintetizarse mediante los procedimientos de Allin y col., en Tetrahedron Lett. 1999, 40, 141, o Royer y col., en Tetrahedron 2002, 58, 5103 y referencias citadas en los mismos, con modificaciones secundarias dependiendo de R1 que debería reconocer un experto en la técnica, pueden alquilarse con el intermedio 15 en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, etc., en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, etc., proporcionando el intermedio 16. La escisión del enlace doble en condiciones fácilmente reconocibles por un experto en la técnica, tales como, pero sin estar limitadas a, ozonólisis seguida por la escisión de la amida en condiciones básicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, etc. en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, agua, etc. produce compuestos del intermedio 17. La reducción de la imina puede realizarse con reactivos tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, etc., en un disolvente adecuado tal como metanol, cloruro de metileno, etc., proporcionando la fórmula I.

ESQUEMA 5



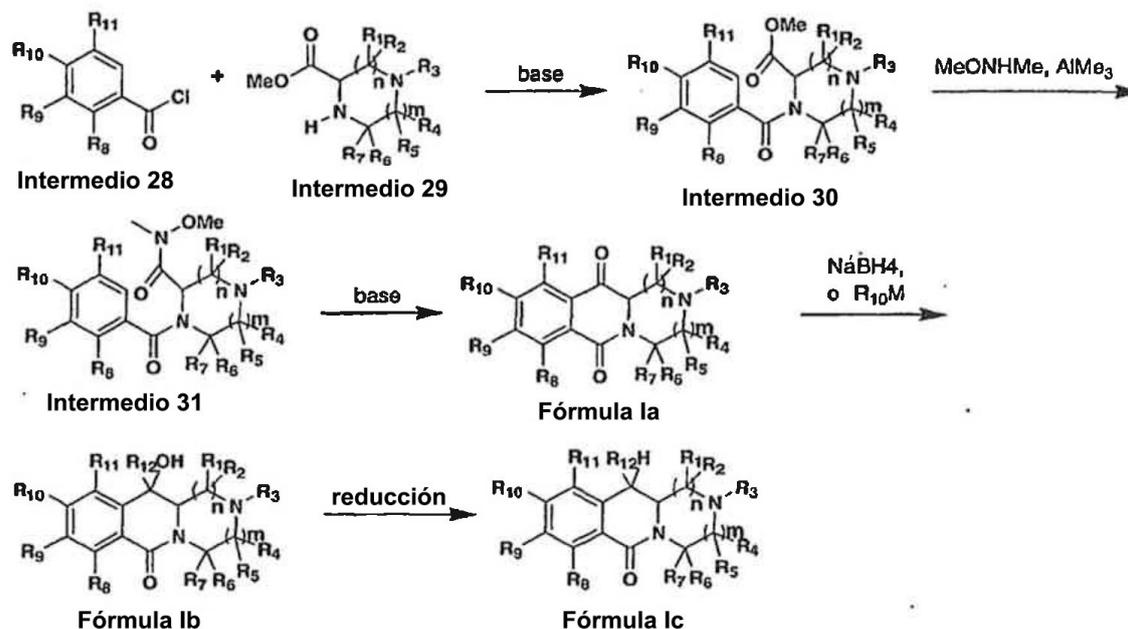
- Pueden prepararse compuestos de fórmula I en la que W está definido como un carbono y X como un carbonilo mediante procedimientos representados en el Esquema 5. Los aminoésteres, que están disponibles en el comercio o pueden sintetizarse mediante múltiples metodologías de síntesis fácilmente reconocibles por un experto en la técnica usando procedimientos de Tang y col. en Chin. J. Chem. 2002, 20, 1070, pueden acilarse con trifosgeno en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, cloroformo, etc. La ciclación puede realizarse después tratando con reactivos tales como, pero sin estar limitados a, triclورو de aluminio. La lactama puede alquilarse después con el intermedio 20 en presencia de una base tal como hidruro de sodio, NaHMDS, etc. en un disolvente adecuado tal como éter, tetrahidrofurano, etc., proporcionando el intermedio 21. El éster puede reducirse con reactivos tales como borohidruro de litio, DIBAL, etc. en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, metanol, etc. a de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente y después se oxida a aldehído en condiciones fácilmente reconocibles por un experto en la técnica, tales como, pero sin estar limitadas a, la oxidación de Swern, proporcionando el intermedio 22. El intermedio puede ciclarse dando compuestos de fórmula Id eliminando el grupo protector, Pg, con los reactivos apropiados muy familiares para los expertos en la técnica (pueden encontrarse ejemplos típicos en P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, por Greene, T y Wuts, y referencias citadas en el mismo), y después se trata con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, etc. Alternativamente, los compuestos con R1 distinto de H, pueden sintetizarse tratando el intermedio 22 con R1-M, en el que M es un metal tal como litio, magnesio, etc., en un disolvente inerte tal como THF, éter, etc. a de -78 °C a temperatura ambiente y después se oxida a cetona en condiciones fácilmente reconocibles por un experto en la técnica, tales como, pero sin estar limitadas a, la oxidación de Swern, proporcionando el intermedio 23. El intermedio 23 se puede continuar transformando dando compuestos de fórmula le según procedimientos descritos anteriormente para el intermedio 22.

ESQUEMA 6



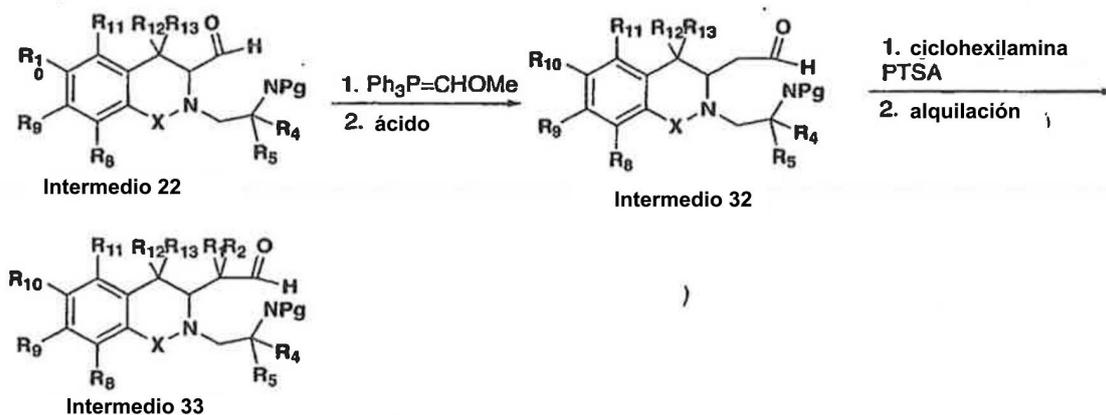
Pueden prepararse compuestos de fórmula I en la que W está definido como un carbono y X como un carbono sustituido mediante procedimientos representados en el Esquema 6. El intermedio 24 puede convertirse en el intermedio 25 en condiciones descritas por Saxena y col. en *Ind. J. Chem.* 1978, 231, mediante tratamiento del intermedio 24 con una cetona o aldehído en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, etc., y después esterificarse en condiciones fácilmente reconocibles por un experto en la técnica, tales como, pero sin limitación, cloruro de tionilo y metanol, proporcionando compuestos del intermedio 25. Alternativamente, pueden sintetizarse compuestos de fórmula I en la que W está definido como un carbono y X como un sulfonilo mediante procedimientos de Wells y col. en *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 3488. El tratamiento del intermedio 26 con ácido clorosulfónico en presencia de una base tal como, pero sin limitación, trietilamina y dimetilaminopiridina proporciona el intermedio 27. Estos dos intermedios se pueden continuar transformando después para dar compuestos de fórmula I usando los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema 5, sustituyendo el intermedio 25 o 27 por el intermedio 19.

ESQUEMA 7



Alternativamente, pueden prepararse compuestos de Fórmula I en la que W está definido como un carbono mediante procedimientos representados en el Esquema 7. El intermedio 28, que está disponible en el mercado o puede sintetizarse mediante muchas metodologías de síntesis fácilmente reconocibles por un experto en la técnica, puede hacerse reaccionar con el intermedio 29, que está disponible en el mercado o puede sintetizarse mediante muchas metodologías de síntesis fácilmente reconocibles por un experto en la técnica, en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, etc. en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, etc. proporcionando el intermedio 30. La conversión del éster en amida puede realizarse con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina en presencia de trimetilaluminio en un disolvente adecuado, proporcionando el intermedio 31. Este producto puede ciclarse con una base tal como n-butil-litio, LDA, NaHMDS, etc. en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, éter, etc. a de -78 °C a temperatura ambiente, proporcionando compuestos de Fórmula Ia. El compuesto puede procesarse posteriormente para dar compuestos de fórmula I reduciendo la cetona con reactivos tales como, pero sin estar limitados a, borohidruro de sodio o tratando la cetona con R10M, en el que M es un metal tal como litio, magnesio, etc. en un disolvente inerte tal como THF, éter, etc. a de -78 °C a temperatura ambiente, proporcionando compuestos de Fórmula Ib. Estos compuestos pueden reducirse con reactivos tales como, pero sin estar limitados a, paladio en presencia de hidrógeno, proporcionando la Fórmula Ic.

ESQUEMA 8



Pueden sintetizarse compuestos anulares de siete miembros alternativos de Fórmula I según el Esquema 7. El intermedio 22 puede homologarse con el reactivo de Wittig disponible en el mercado y después tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, etc., proporcionando el intermedio 32. Si se desea la sustitución de R1 y R2, puede tratarse después el intermedio 32 con ciclohexilamina y PTSA seguido por el tratamiento con una base tal como LDA, KHMDS, LHMDS, etc. en THF, éter, dioxano, etc., a de -78 °C a temperatura ambiente y un R1X alquilante en el que X es un haluro, mesilato, triflato, etc. Este procedimiento puede repetirse para incorporar R2 si es necesario, proporcionando el intermedio 33. Los intermedios se pueden seguir transformando después para dar compuestos de Fórmula I usando los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema 5 sustituyendo el intermedio 33 por el intermedio 22.

ESQUEMA 9



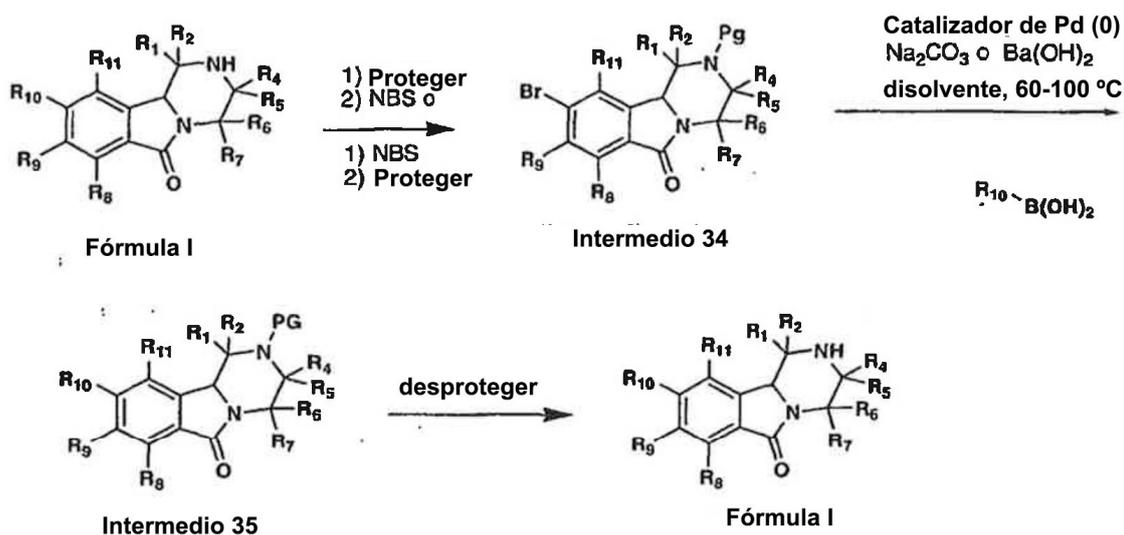
Los compuestos de Fórmula I que contienen una lactama, Esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 8, pueden producirse para formar otros compuestos de Fórmula I mediante reducción del carbonilo. Este procedimiento está ejemplificado mediante la química descrita en el Esquema 9. Pueden tratarse compuestos de Fórmula If con agentes reductores tales como, pero sin limitación, borano, hidruro de litio y aluminio, alano, etc. en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, etc. a de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, proporcionando la Fórmula Ig.

ESQUEMA 10



- Pueden prepararse compuestos de Fórmula I en la que R3 es distinto de H, Esquema 10, mediante la alquilación reductora con un aldehído o cetona en condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de paladio o platino o con agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro de sodio.
- 5 Alternativamente, puede realizarse una transformación similar con un agente alquilante R3X en el que X es un haluro (haluro = Cl, Br, I), mesilato, tosilato, triflato, etc. en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, etc. en acetonitrilo, DMH, DMSO, etc. a de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, proporcionando la Fórmula Ih.

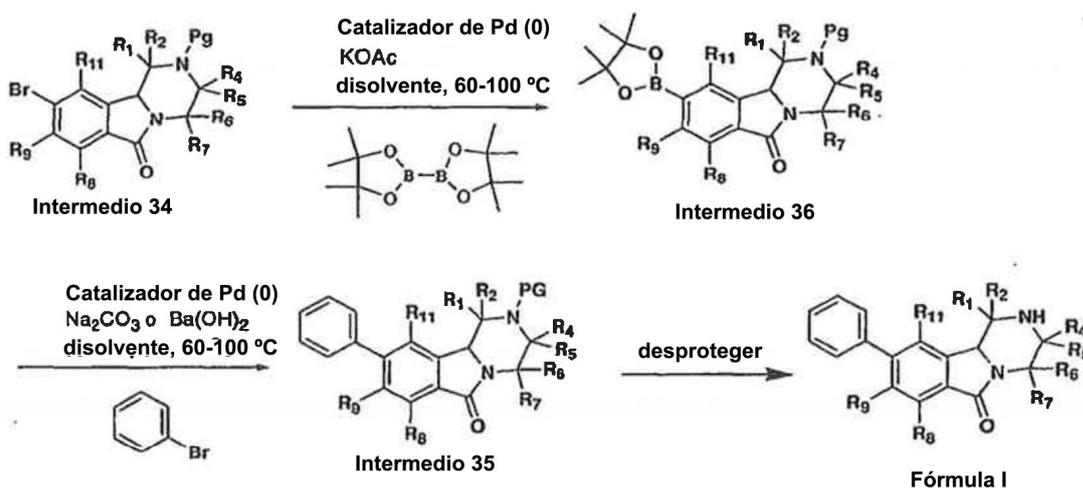
ESQUEMA 11



- 10 Alternativamente, pueden sintetizarse compuestos de Fórmula I mediante procedimientos representados en el Esquema 11, tal como se ejemplifica por medio del núcleo de isoindolona. Se entiende que la sustitución aromática se muestra solo para una posición en el anillo aromático y que pueden realizarse transformaciones similares en R8, R9 y R11. Pueden bromarse compuestos de Fórmula I usando uno de entre dos procedimientos (la elección de procedimientos sera obvia para un experto en la técnica) en los que el nitrógeno se protege con un grupo protector de
- 15 aminas (Pg) muy familiar para un experto en la técnica (pueden encontrarse ejemplos en Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, por Greene, T y Wuts, P. G. M. y referencias citadas en el mismo) y después se trata con N-bromosuccinimida en un disolvente inerte tal como, pero sin estar limitado a, DMF, proporcionando el intermedio 34. Alternativamente, el compuesto puede tratarse con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, etc. y después la amina protegida proporcionando el intermedio 34. El intermedio 34 puede modificarse después, proporcionando
- 20 compuestos de Fórmula I mediante acoplamiento con ácido borónico, que pueden realizarse siguiendo protocolos de acoplamiento de Suzuki. Para una revisión y referencias destacadas de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio, véase A., Chem. Rev., 1995, 2457, por Miyaura, N., Suzuki. Un procedimiento de este tipo

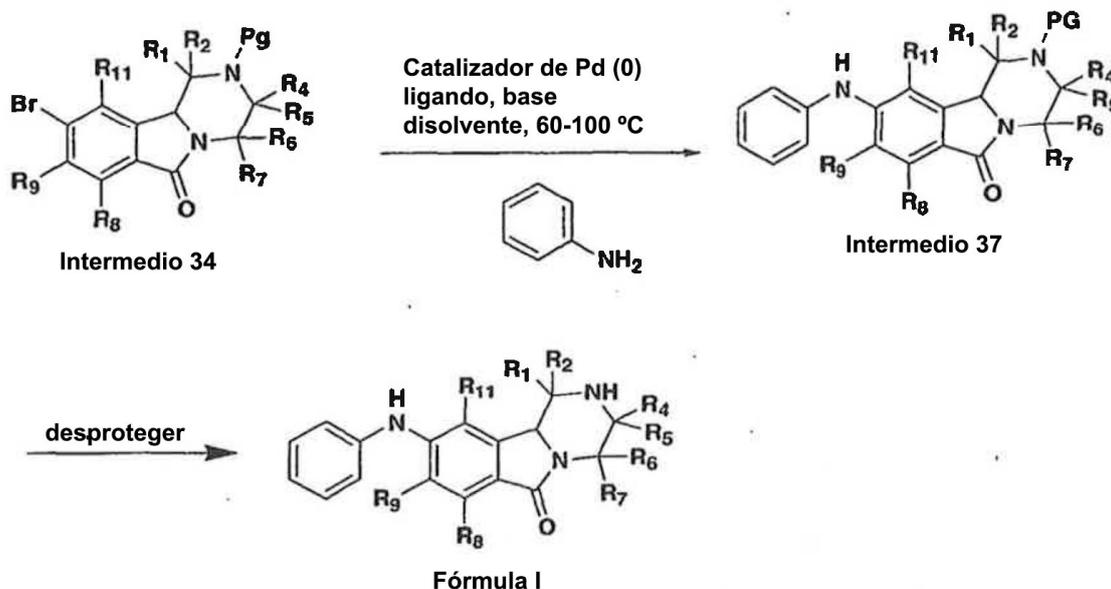
- 5 conlleva el tratamiento del intermedio 34 con un ácido arilborónico funcionalizado en presencia de una especie Pd(0) catalítica, tal como Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ y un ligando adecuado tal como PPh₃, AsPh₃, etc., u otro catalizador de Pd(0) de este tipo, y una base tal como Na₂CO₃, Ba(OH)₂ o Et₃N en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, DME o similar, proporcionando el intermedio 35. La eliminación del grupo protector, Pg, con los reactivos apropiados, muy familiar para el experto en la técnica y de la que pueden encontrarse ejemplos adecuados en Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, por Greene, T y Wuts, P. G. M., y referencias citadas en el mismo, proporciona compuestos de Fórmula I.

ESQUEMA 12



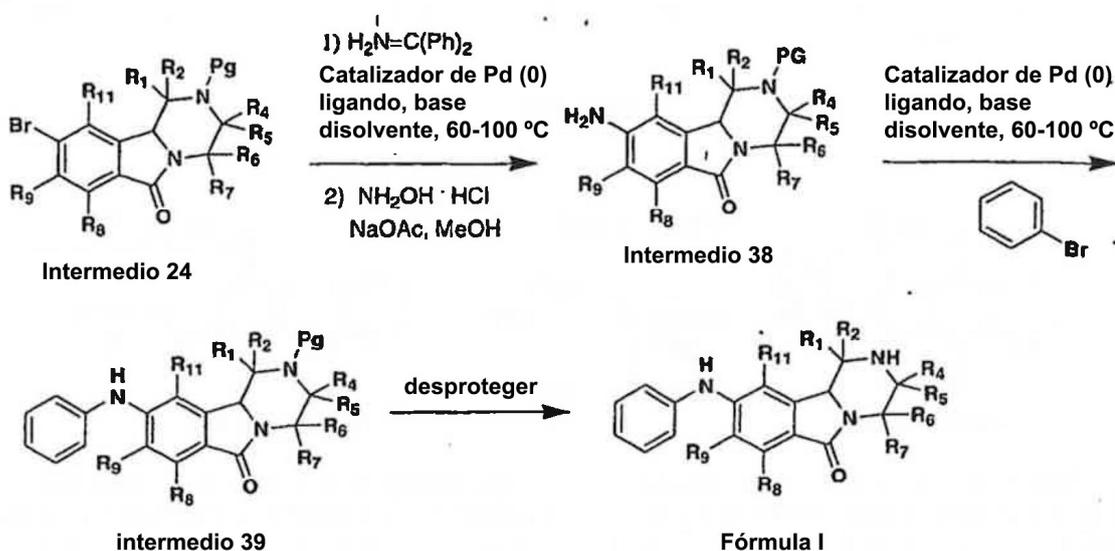
- 10 Alternativamente, la formación del ester borónico a partir del intermedio 34 permitiría una diversidad mayor en el acoplamiento subsiguiente de este ácido borónico con derivados haloaromáticos disponibles en el mercado en una estrategia de acoplamiento de Suzuki similar a la descrita anteriormente, proporcionando compuesto de Fórmula I. Un procedimiento de este tipo se muestra en el Esquema 12, tal como se ejemplifica mediante el núcleo de isoindolona y se entiende que la sustitución aromática se muestra solo para una posición del anillo aromático y que pueden realizarse transformaciones similares en R₈, R₉ y R₁₁. El tratamiento del intermedio 34 con un catalizador de paladio
- 15 tal como Pd(PPh₃)₄ o Pd(PPh₃)₂Cl₂ y una base adecuada, preferentemente una que sea acetato de potasio, en presencia de éster de diboro pinacol, proporciona el intermedio 36. Este ácido borónico puede someterse a acoplamiento de Suzuki directamente con una amplia diversidad de bromuros de arilo disponibles en el mercado en condiciones de Suzuki típicas tal como se describe en el Esquema 10, proporcionando el intermedio 35, que puede desprotegerse tal como se ha descrito anteriormente, proporcionando compuestos de Fórmula I.

ESQUEMA 13



Los compuestos de Fórmula I con un grupo arilamino unido al anillo aromático pueden sintetizarse mediante los procedimientos representados en el Esquema 13, tal como se ha ejemplificado mediante el núcleo de isoindolona, y se entiende que la sustitución aromática se muestra solo para una posición del anillo aromático y que pueden realizarse transformaciones similares en R8, R9, R11. El tratamiento del intermedio 34 con una amplia diversidad de anilinas disponibles en el mercado en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄ o Pd(PPh₃)₂Cl₂, y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh₃, y una base tal como NaOtBu en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, etc. proporciona el intermedio 37, que puede desprotegerse tal como se ha descrito anteriormente proporcionando compuestos de Fórmula I.

ESQUEMA 14

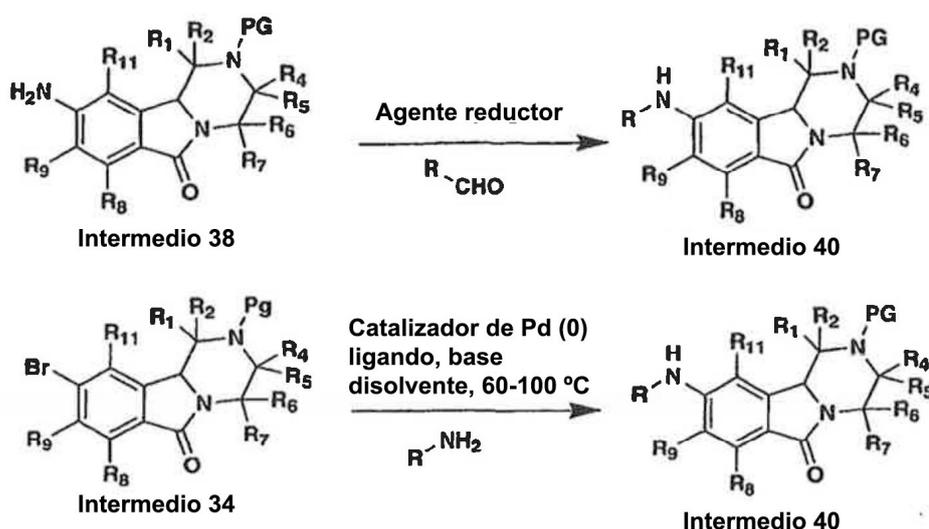


10

Alternativamente, pueden sintetizarse compuestos de Fórmula I con un grupo arilamino unido al anillo aromático mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 14, tal como se ha ejemplificado mediante el núcleo de

isoidolona. El tratamiento del intermedio 34 con benzofenona imina en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3 , y una base tal como NaOtBu en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, DME, etc. proporciona una imina en la que el nitrógeno está unido al anillo aromático. La hidrólisis de esta imina, por ejemplo con hidroxilamina y acetato de sodio en metanol, proporciona el intermedio 38. Esta anilina puede tratarse con una amplia diversidad de bromuros de arilo disponibles en el mercado en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3 , y una base tal como, pero sin estar limitada a, NaOtBu en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, DME, etc., proporcionando el intermedio 39, que puede desprotegerse tal como se ha descrito anteriormente proporcionando compuestos de Fórmula I.

ESQUEMA 15



El tratamiento del intermedio 38 con un aldehído apropiado en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio y, en general, en condiciones levemente ácidas, tal como en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano, THF, metanol o acetonitrilo, proporciona el intermedio 40. Un procedimiento alternativo para preparar el intermedio 40 es a partir del intermedio 34. El tratamiento del intermedio 34 con aminas en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3 , y una base tal como NaOtBu o Na_2CO_3 en un disolvente orgánico tal como DMF, tolueno, THF, DME, etc., proporciona el intermedio 40. Los intermedios anteriores pueden desprotegerse tal como se ha descrito anteriormente, proporcionando compuestos de Fórmula I

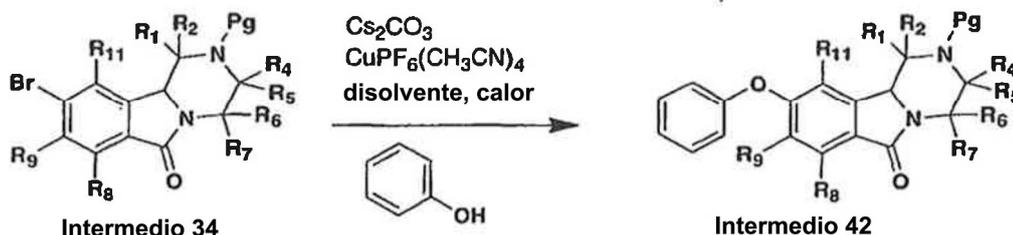
ESQUEMA 16



El tratamiento del intermedio 34 con un reactivo de bencilcinc apropiado, que puede producirse a partir del haluro de bencilo correspondiente, en presencia de un catalizador de paladio (0) tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, y con o sin una sal de cobre (I), proporciona el intermedio 41 (véase Chem. Rev. 1993, 93, 2117, por Knochel y col. y Syn. Lett. 1996, 473, por Weichert y col.). Esta química también puede ampliarse para incluir una diversidad de reactivos de alquilocinc y cicloalquilocinc, que están disponibles a partir de los haluros de alquilo y haluros de cicloalquilo correspondientes. Los intermedios anteriores pueden desprotegerse tal como se ha descrito

anteriormente, proporcionando compuestos de Fórmula I.

ESQUEMA 17



Los compuestos de Fórmula I con un grupo arilhidroxilo unido al anillo aromático pueden sintetizarse mediante los procedimientos representados en el Esquema 17, tal como se ha ejemplificado mediante el núcleo de isoindolona, y se entiende que la sustitución aromática se muestra solo para una posición del anillo aromático y que pueden realizarse transformaciones similares en R8, R9, R11. El intermedio 34 puede tratarse con diversos fenoles en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 y un catalizador de cobre tal como $\text{CuPF}_6(\text{CH}_3\text{CN})_4$, a temperatura elevada, proporcionando el intermedio 42 (véase Tetrahedron 2000, 56, 5045, por Sawyer). Los intermedios anteriores pueden desprotegerse tal como se ha descrito anteriormente, proporcionando compuestos de Fórmula I.

- 5
- 10 Además, existe una serie amplia de procedimientos y protocolos para funcionalizar compuestos haloaromáticos, de arildiazonio y ariltriflato. Estos procedimientos son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, por Stanforth, en Tetrahedron, 1998, 263; por Buchwald y col., en J. Am. Chem. Soc., 1998, 9722; por Stille y col., en J. Am. Chem. Soc., 1984, 7500. Entre estos procedimientos están acoplamiento de biarilo, alquilaciones, acilaciones, aminaciones y amidaciones. El poder de la funcionalización catalizada con paladio de núcleos aromáticos se ha investigado en profundidad en las últimas décadas. Puede encontrarse una revisión excelente de este campo en "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", por J. Wiley and Sons, Nueva York, 1995, por J. Tsuji.

UTILIDADES Y COMBINACIONES

Utilidades

- 20 Los compuestos de la presente invención son moduladores de 5HT e incluyen compuestos que son, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, antagonistas o agonistas inversos del receptor 5HT_{2C}. En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con la actividad del receptor 5HT. Preferentemente, los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del receptor 5HT_{2C} y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor 5HT_{2C}.

- 30 En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente a seres humanos, para el tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, incluidos, pero sin estar limitados a, trastornos metabólicos y de la alimentación, así como afecciones asociadas con trastornos metabólicos (por ejemplo, obesidad, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad del ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hemostasis de glucosa alterada, resistencia a insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colestitis y trastornos del sueño, afecciones dislipídicas, bulimia nerviosa y trastornos de la alimentación compulsivos); dolor; trastornos del sueño y trastornos psiquiátricos, tales como toxicomanía, depresión, ansiedad, psicosis, manía y esquizofrenia.

- 35 Estos compuestos podrían usarse también para mejorar la función cognitiva (por ejemplo, el tratamiento de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria a corto plazo y trastornos de déficit de atención); trastornos degenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, apoplejía cerebral y traumatismo craneoencefálico) e hipotensión (por ejemplo, hipotensión hemorrágica e inducida por endotoxina). Estos compuestos podrían usarse también para el tratamiento de la disfunción cardíaca (por ejemplo, asociada con enfermedad valvular, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva); y mejorar la función pulmonar general; rechazo de trasplante; artritis reumatoide; osteoartritis; fibromialgia; esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria del intestino; lupo; enfermedad de injerto contra huésped; enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T; psoriasis; asma; tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Guillain-Barre; cáncer; dermatitis de contacto; rinitis alérgica y lesión isquémica o por reperfusión. Estos compuestos podrían usarse también para el tratamiento de disfunción sexual y erectogénesis.

Los compuestos útiles en el tratamiento de trastornos del apetito o motivacionales regulan deseos de consumir grasas, azúcares, carbohidratos, alcohol o drogas y, más generalmente, regulan el consumo de ingredientes de valor hedónico. En la presente descripción y en las reivindicaciones, se entiende que trastornos del apetito significa: trastornos asociados con una sustancia toxicológica y especialmente toxicomanía y/o drogodependencia, trastornos de comportamientos alimentarios, especialmente los susceptibles de provocar exceso de peso, independientemente de su origen, por ejemplo: bulimia nerviosa, antojo de azúcares. La presente invención, por lo tanto, se refiere además al uso de un agonista del receptor 5HT_{2C} para el tratamiento de bulimia y obesidad, incluida obesidad asociada con diabetes de tipo II (diabetes no dependiente de insulina) o, más en general, cualquier enfermedad que tenga como consecuencia que el paciente llegue a padecer sobrepeso. Puede ser debida a cualquier causa, bien genética o bien ambiental, incluidas sobrealimentación y bulimia, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, diabetes de tipo II, deficiencia en la hormona del crecimiento, síndrome de Turner y otros estados patológicos caracterizados por reducir la actividad metabólica o por reducir el gasto de energía. Tal como se usa con referencia a las utilidades descritas en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" abarca prevención, alivio parcial o cura de la enfermedad o el trastorno. Además, se espera que el tratamiento de la obesidad evite la progresión de covariantes médicas de la obesidad, tales como arteriosclerosis, diabetes de tipo II, enfermedad de ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitiasis y trastornos del sueño.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar trastornos de toxicomanía, incluidas drogodependencia o drogadicción sin dependencia fisiológica. Las sustancias toxicológicas incluyen alcohol, anfetaminas (o sustancias del tipo de las anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, sustancias inhalantes, nicotina, ovoides, fenciclidina (o compuestos del tipo de la fenciclidina), sedantes-hipnóticos o benzodiazepinas y otras sustancias (o sustancias desconocidas) y combinaciones de las anteriores. La expresión "trastornos de toxicomanía" también incluye síndromes de abstinencia a las drogas, a la nicotina o al alcohol y ansiedad inducida por sustancias toxicológicas o trastorno del estado anímico con aparición durante la abstinencia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de alteraciones de la memoria y trastornos cognitivos. La afección de alteración de la memoria se manifiesta por alteración en la capacidad de aprender información nueva y/o la incapacidad de recordar la información aprendida previamente. La alteración de la memoria es un síntoma principal de demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastorno de déficit de atención-hiperactividad, VIH, enfermedad cardiovascular tal como isquemia o apoplejía y traumatismo encefálico, así como disminución cognitiva relacionada con la edad. Las demencias y enfermedades que incluyen pérdida de memoria y alteración intelectual adicional separada de la memoria. Los moduladores de 5HT_{2C} también pueden ser útiles en el tratamiento de alteraciones cognitivas relacionadas con déficit de atención tales como trastornos de déficit de atención-hiperactividad.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con disfunción de sistemas dopaminérgicos cerebrales tales como enfermedad de Parkinson y trastornos de toxicomanía. La enfermedad de Parkinson es un trastorno del movimiento neurodegenerativo caracterizado por bradicinesia y temblores.

40 **Combinaciones**

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, incluidos: agentes antiobesidad; agentes antidiabéticos, supresores del apetito; agentes reductores del colesterol/lípidos, agentes potenciadores de la cognición, agentes usados para tratar neurodegeneración, agentes usados para tratar afecciones respiratorias; agentes usados para tratar trastornos intestinales, agentes antiinflamatorios; agentes ansiolíticos, antidepresivos, agentes antipsicóticos, sedantes, hipnóticos, agentes antihipertensivos, agentes antitumorales y analgésicos.

50 Dicho(s) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se puede(n) administrar antes de, simultáneamente con, o tras la administración de moduladores de 5HT_{2C} según la invención.

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen la leptina y agentes sensibilizantes a la leptina, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del péptido relacionado con agutí (AGRP), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de la melanina (MCHR), antagonistas del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHSR), antagonistas de la orexina, agonistas de CCK, agonistas de GLP-1, antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2, agonistas del factor liberador de la corticotropina, moduladores del receptor 3 de la histamina (H3), inhibidores de aP2, moduladores de PPAR gamma, moduladores de PPAR delta, agonistas beta 3 adrenérgicos, tales como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos tal como se divulgan en las patentes de Estados Unidos N^o. 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, un modulador beta

del receptor tiroideo, tal como un ligando del receptor tiroideo tal como se divulga en los documentos WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), un inhibidor de la lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), leptinérgicos, agentes moduladores de la adiponectina, antagonistas del receptor cannabinoide 1, tal como rimonabant (Sanofi) o SLV-319 (Solvay), inhibidores de acetil-CoA-carboxilasa (ACC) tal como se divulgan en la solicitud internacional de patente WO 03/072197 y agentes inhibidores o liberadores de la reabsorción de monoaminas, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clorfermina, piclorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, agentes anorexígenos, tales como topiramato (Johnson & Johnson), Axokine (Regeneron).

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: insulina, que puede incluir formas de corta y de larga duración, así como formas orales e inhaladas, secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina, que pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, inhibidores de la aldosa-reductasa, agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidinodionas, agonistas de PPAR α (tales como derivados de ácido fibrico), antagonistas o agonistas de PPAR δ , agonistas duales de PPAR α/γ , tales como muraglitazar, descrito por Bristol-Myers Squibb, patente de Estados Unidos N° 6.414.002, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DP4), tales como BMS-477118, descrito por Bristol-Myers Squibb, patentes de Estados Unidos N° 6.395.767 y 6.573.287, inhibidores de SGLT2, tales como los compuestos descritos por Bristol-Myers Squibb, patentes de Estados Unidos N° 6.414.126 y 6.515.117, inhibidores de la glucógeno-fosforilasa y/o meglitinidas, así como insulina y/o péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), y/o un inhibidor de PTP-1B (inhibidor de la proteína tirosina-fosfatasa-1B).

El agente antidiabético puede ser inhibidores de la glucoquinasa, inhibidores de 11-HSD o agentes antihiperlipidémicos orales, que son preferentemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sus sales, preferentemente, HCl de metformina. Cuando el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la presente invención se emplearán en una relación en peso con respecto a la biguanida dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 10:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 5:1.

El agente antidiabético también puede ser preferentemente una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (divulgada en la patente de Estados Unidos N° 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiperlipidémicos que actúan sobre el canal dependiente de ATP de las células beta, siendo preferentes gliburida y glipizida, que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas. El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa, tal como acarbosa (divulgada en la patente de Estados Unidos N° 4.904.769) o miglitol (divulgado en la patente de Estados Unidos N° 4.639.436), que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con un agonista de PPAR γ tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinodiona u otros sensibilizadores a la insulina (que tengan un efecto de sensibilidad a la insulina en pacientes con NIDDM) tal como troglitazona (REZULIN de Warner-Lambert, divulgado en la patente de Estados Unidos N° 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (divulgado en la patente de Estados Unidos N° 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con agentes anti-hiperlipidemia o agentes usados para tratar arterosclerosis. Un ejemplo de agente hipolipidémico sería un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa que incluye, pero no está limitado a, mevastatina y compuestos relacionados tal como se divulga en la patente de Estados Unidos N° 3.983.140; lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados tal como se divulgan en la patente de Estados Unidos N° 4.231.938; pravastatina y compuestos relacionados tal como se divulgan en la patente de Estados Unidos N° 4.346.227; simvastatina y compuestos relacionados tal como se divulgan en las patentes de Estados Unidos N° 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que se pueden emplear en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, divulgada en la patente de Estados Unidos N° 5.354.772; cerivastatina, divulgada en las patentes de Estados Unidos N° 5.006.530 y 5.177.080; atorvastatina, divulgada en las patentes de Estados Unidos N° 4.681.893; 5.273.995; 5.385.929 y 5.686.104; pitavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104) o itavastatina) divulgada en la patente de Estados Unidos N° 5.011.930; rosuvastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (visastatina (ZD-4522) divulgada en la patente de Estados Unidos N° 5.260.440; y los compuestos de estatina relacionados divulgados en la patente de Estados Unidos N° 5.753.675.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, α -fosfono-sulfonatos divulgados en la patente de Estados Unidos N° 5.712.396; los divulgados por Biller y col. en J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, N.º 10, páginas 1869-1871, que incluyen (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides, así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos tales como, por ejemplo, los divulgados en las patentes de Estados Unidos N° 4.871.721 y 4.924.024 y por Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D. en "Current Pharmaceutical Design", 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos terpenoides divulgados por P. Ortiz de Montellano y col. en *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 243–249; el análogo A de farnesil–difosfato y los análogos de presqualeno–pirofosfato (PSQ–PP) tales como los divulgados por Corey y Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1291–1293; los fosfinilfosfonatos publicados por McClard, R.W. y col., *J.A.C.S.*, 1987, 109, 5544, y los ciclopropanos presentados por Capson, T.L., PhD dissertation, junio de 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Resumen, Índice, páginas 16, 17, 40–43, 48–51, Sumario; derivados de pirrolidina tales como los divulgados por Sasyou y col., documento WO 02/083636, y derivados de N–aril–amina cíclica sustituida divulgados por Okada y col., documento WO 02/076973.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, derivados de ácido fibríco, agonistas de PPAR, tales como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados tal como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 3.674.836, siendo preferentes probucol, fenilfibrato y gemfibrozil; secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE–Sefadex (SECHOLEX, POLICEXIDE) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhone–Poulenc), Eisai E–5050 (un derivado de etanolamina N–sustituido), imanixilo (HOE–402), tetrahidrolipestatina (THL), istigmastanilfos–forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ–814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58–035, CL–277,082 y CL–283,546 de American Cyanamid (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido p–aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tal como se divulgan en la patente de Estados Unidos N° 4.759.923; poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e iones tal como se divulgan en la patente de Estados Unidos N° 4.027.009 y otros agentes reductores del colesterol en suero conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT (que también tenga actividad contra la aterosclerosis) tal como se divulga en “*Drugs of the Future*” 24, 9–15 (1999), (Avasimiba); “The ACAT inhibitor, C1–1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters”, Nicolosi y col., *Atherosclerosis* (Shannon, Irel) (1998), 137(1), 77–85; “The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB 100–containing lipoprotein”, Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16–30; “RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl– diphenylimidazole ACAT inhibitor”, Smith, C. y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47–50; “ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti–atherosclerotic activities in experimental animals”, Krause y col., Editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., “*Inflammation: Mediators Pathways*” (1995), 173–98, Editorial: CRC, Boca Raton, Fla.; “ACAT inhibitors: potential anti–atherosclerotic agents”, Sliskovic y col., *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204–25; “Inhibitors of acyl–CoA:cholesterol O–acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water–soluble ACAT inhibitor with lipid–regulating activity. Inhibitors of acyl–CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N–phenyl–N’–[(1–phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity”, Stout y col., *Chemtracts: Org. Chem.* (1995), 8(6), 359–62 o TS–962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd), así como F–1394, CS–505, F–12511, HL–004, K–10085 y YIC–C8–434.

El agente hipolipidémico puede ser un regulador al alza de la actividad receptora de LDL tal como MD–700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly). El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol, preferentemente Schering–Plough’s SCH48461 (ezetimibe), así como los descritos en *Atherosclerosis*, 115: 45–63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

El otro agente lipídico o agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de proteína de transferencia de colesterilo (CETP) tal como Torcetrapib® de Pfizer, así como los divulgados en el documento WO/0038722 y en los documentos EP 818448 (Bayer) y EP 992496, y SC–744 y SC–795 de Pharmacia, así como CETI–1 y JTT–705.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de cotransportador de Na+/ácido biliar ileal tal como se divulga en *Drugs of the Future*, 24: 425–430 (1999). El inhibidor de la ATP citrato–liasa que se puede emplear en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 5.447.954.

El otro agente lipídico también incluye un compuesto de fitoestrógeno tal como se divulga en el documento WO 00/30665, incluidos proteína de semilla de soja aislada, concentrado de proteína de soja o harina de soja, así como una isoflavona tal como genisteína, daidzeína, gliciteína o equol, o fitosteroles, fitostanol o tocotrienol, tal como se divulgan en el documento WO 2000/015201; un inhibidor de la absorción de la beta–lactama colesterol tal como se divulga en el documento EP 675714; un regulador al alza del HDL tal como un agonista de LXR, un agonista de PPAR α y/o un agonista de FXR; un promotor del catabolismo del LDL tal como se divulga en el documento EP 1022272; un inhibidor del intercambio de protones de sodio, tal como se divulga en el documento DE 1962222; un inductor del receptor del LDL o un glucósido esteroideo tal como se divulga en la patente de Estados Unidos N° 5.698.527 y en el documento GB 2304106; un antioxidante, tal como beta–caroteno, ácido ascórbico, α –tocoferol o retinol, tal como se divulga en el documento WO 94/15592, así como vitamina C y un agente antihomocisteína, tal como ácido fólico, un folato, vitamina B6, vitamina B12 y vitamina E; isoniazida tal como se divulga en el documento WO 97/35576; un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la HMG–CoA–sintasa o un inhibidor de la lanosterol desmetilasa, tal como se divulga en el documento WO 97/48701; un agonista de PPAR δ para tratar la dislipidemia; o una proteína 1 de unión a elementos reguladores de esteroles (SREBP–1), tal como se divulga en el documento WO 2000/050574, por ejemplo, un esfingolípido, tal como ceramida, o esfingomielenasa neutra (N–SMasa) o fragmento de la misma, e inhibidores o enzimas de la síntesis de lípidos tales como, por ejemplo, ACC,

FAS, DGAT, MGAT, GPAT, AMP quinasa, CPT1 y SCD1. Los agentes dislipidémicos preferentes son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fenofibrato y Torcetrapib® de Pfizer, así como niacina y/o colestagel.

5 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con agentes antihipertensores. Los ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, 10 espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y compuestos divulgados en la patentes de Estados Unidos N.º. 5.612.359 y 6.043.265), antagonista de ET/All Dual (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopectidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

15 Los moduladores de 5HT_{2C} podrían ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades asociadas con obesidad, incluidos trastornos del sueño. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar en combinación con productos terapéuticos para tratar trastornos del sueño. Los ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de trastornos del sueño para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen análogos de melatonina, agonistas del receptor de melatonina, agonistas de ML 1 B. Los agonistas del receptor GABA A tales como barbituratos (por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butobarbital, mefobarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y talbutal), benzodiazepinas (por ejemplo, diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, halazepam y prazepam), incluido también específicamente triazolam (Halcion). Otros agentes para el tratamiento de los trastornos del sueño incluyen zolpidem (Ambien) e 20 indiplon de Neurocrine.

25 Los moduladores de 5HT_{2C} pueden reducir o mejorar los trastornos de toxicomanía o de adicción. Por lo tanto, la combinación de los moduladores de 5HT_{2C} con agentes usados para tratar trastornos de adicción puede reducir la necesidad de dosis o mejorar la eficacia de los agentes terapéuticos de trastornos de adicción actuales. Los ejemplos de los agentes usados para tratar los trastornos de toxicomanía o de adicción son: inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (SSRI), metadona, buprenorfina, nicotina y bupropion, y antagonistas de opiato.

30 Los moduladores de 5HT_{2C} pueden reducir la ansiedad o la depresión; por lo tanto, los compuestos descritos en la presente solicitud se pueden usar en combinación con ansiolíticos o antidepresivos. Los ejemplos de ansiolíticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen benzodiazepinas (por ejemplo, diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, halazepam y prazepam), agonistas del receptor 5HT_{1A} (por ejemplo, buspirona, flesinoxán, gepirona, ipsapirona y serzona), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) y SSRI.

35 Los ejemplos de clases adecuadas de antidepresivos para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la reabsorción de norepinefrina (compuestos tricíclicos de aminas terciarias y secundarias), inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI) (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram y sertralina), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI) (isocarboxazida, fenzelina, tranilcipromina, selegilina), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA) (moclobemida), inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (SNRI) (venlafaxina), antagonistas del receptor del factor de liberación de corticotropina (CRF), (Bristol-Myers Squibb, patentes de Estados Unidos N° 6.642.230; 6.630.476; 6.589.952; 6.579.876; 6.525.056; 6.521.636; 6.518.271; 6.515.005; 6.448.261; 6.399.609; 6.362.180 y 6.358.950), antagonistas de 45 alfa-adrenorreceptor y antidepresivos atípicos (bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina).

50 La combinación de un fármaco antipsicótico convencional con un modulador de 5HT_{2C} también podría potenciar la reducción de los síntomas en el tratamiento de psicosis o manía. Adicionalmente, una combinación de este tipo podría permitir la reducción rápida de los síntomas, reduciendo la necesidad de un tratamiento crónico con agentes antipsicóticos. Una combinación de este tipo podría reducir también el requerimiento de dosis de antipsicóticos eficaces, lo que tiene como consecuencia la reducción de la probabilidad de desarrollar la disfunción motora típica del tratamiento con antipsicóticos crónico.

55 Los ejemplos de agentes antipsicóticos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen las clases de agentes antipsicóticos de fenotiazina (clorpromazina, mesoridazina, tiordiazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina), tioxantina (clorprotixeno, tiotixeno), dibenzadepina heterocíclica (clozapina, olanzepina y aripiprazol), butirofenona (haloperidol), difenilbutilpiperidina (pimozida) e indolona (molindolona). Otros agentes antipsicóticos con valor terapéutico potencial en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen loxapina, sulpirida y risperidona.

La combinación de los compuestos en la presente invención con fármacos antipsicóticos convencionales podría proporcionar también un efecto terapéutico potenciado para el tratamiento de trastornos esquizofrénicos, tal como se

ha descrito anteriormente para trastornos maníacos. Tal como se usa en el presente documento, los trastornos esquizofrénicos incluyen esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico no especificado. Los ejemplos de fármacos antipsicóticos adecuados para combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los antipsicóticos anteriormente mencionados, así como antagonistas del receptor de dopamina, agonistas del receptor muscarínico, antagonistas del receptor 5HT_{2A} y antagonistas o agonistas parciales del receptor de 5HT_{2A}/dopamina (por ejemplo, olanzepina, aripiprazol, risperidona, ziprasidona).

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar para potenciar los efectos de los agentes potenciadores de la cognición, tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, tacrina, el agente activo de Cognex®), agentes ADHD (por ejemplo, metilfenidato, atomoxetina, el agente activo de Strattera® y antagonistas de la histamina 3), agonistas del receptor muscarínico 1 (por ejemplo, milamelina), agonistas nicotínicos, moduladores del receptor del ácido glutámico (AMPA y NMDA) tales como memantina y agentes nootrópicos (por ejemplo, piracetam, levetiracetam). Ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de los trastornos cognitivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen donepezilo, tacrina, revastigraína, 5HT₆, inhibidores de gamma secretasa, inhibidores de beta secretasa, bloqueantes de canal SK, bloqueantes Maxi-K y bloqueantes de KCNQ.

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar para potenciar los efectos de los agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos de agentes usados para tratar la enfermedad de Parkinson incluyen: levodopa con o sin un inhibidor de COMT, fármacos antiglutamatérgicos (amantadina, riluzol), antagonistas alfa-2 adrenergicos tales como odaxozán, antagonistas de opiato, tales como naltrexona, otros agonistas o moduladores del transportador de dopamina, tales como ropirinol, o pramipexol o factores neurotróficos tales como factor neurotrófico derivado de glía (GDNF).

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar en combinación con agentes usados para tratar la disfunción eréctil. Los ejemplos de un tratamiento adecuado para la disfunción eréctil incluyen sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) y tadalafil (Cialis). Otros compuestos que se podrían usar en combinación para la disfunción eréctil incluyen yohimbina, fentolamina y papaverina.

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar en combinación con agentes antiinflamatorios adecuados. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen prednisona, dexametasona; inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como AINE, aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, Naproxen®, Celebrex®, Vioxx®, Arcoxia® y Extra®); agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig; antagonistas del ligando de CD40; inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato (CellCept®); antagonistas de la integrina; antagonistas de la alfa-4 beta-7 integrina; inhibidores de la adhesión celular; antagonistas de interferón gamma; inhibidor de ICAM-1; antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, infliximab, OR1384, incluidos inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble tales como etanercept (Enbrel®), Remicade®, rapamicina (sirolimus o Rapamuna) y leflunomida (Arava)); inhibidores de la síntesis de la prostaglandina; budesonida; clofazimina; CNI-1493; antagonistas de CD4 (por ejemplo, priliximab); inhibidores de la proteína quinasa activada por el mitógeno p38; inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK); inhibidores de IKK y terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (por ejemplo, los abridores Zelnorm® y Maxi-K® tales como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 6.184.231 B1).

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos de este tipo que se pueden usar en combinación con los moduladores de 5HT_{2C} incluyen los siguientes: ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), receptor antiIL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes de bloqueo de la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos de CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD40lg y CD8gp39), inhibidores tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función de NF-kappa B, tales como desoxiespergualina (DSG), compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida, anticitocinas tales como antiIL-4 o proteínas de fusión al receptor de IL-4 e inhibidores de PDE 4, tales como Ariflo, y los inhibidores de PTK divulgados en las siguientes solicitudes de patente de Estados Unidos, que se incorporan en su totalidad al presente documento por referencia: N° de serie 09/097.338, presentada el 15 de junio de 1998; N° de serie 09/094.797, presentada el 15 de junio de 1998; N° de serie 09/173.413, presentada el 15 de octubre de 1998 y N° de serie 09/262.525, presentada el 4 de marzo de 1999. Véanse también los siguientes documentos y referencias citados en dichas solicitudes e incorporados al presente documento por referencia: Hollenbaugh, D. y col., "Cleavable CD40lg Fusion Proteins and the Binding to Sgp39", J. Immunol. Methods (Países Bajos), 188(1), páginas 1-7 (15 de diciembre de 1995); Hollenbaugh, D. y col., "The Human T Cell Antigen Gp39, A Member of the TNF Gene Family, Is a Ligand for the CD40 Receptor: Expression of a Soluble Form of Gp39 with B Cell Co-Stimulatory Activity", EMBO J (Inglaterra), 11 (12), páginas 4313-4321 (diciembre de 1992); y Moreland, L. W. y col., "Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75)-Fc Fusion Protein," New England J. of Medicine, 337(3), páginas 141-147 (1997).

Pueden usarse agentes terapéuticos distintos de los anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Vademécum de los Médicos

(PDR) o si no tal como determine un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, tal como subcutánea o intravenosamente, así como por vía nasal, transdérmica, rectal o sublingual a diversas especies de mamífero de las que se sepa que son susceptibles a dichas enfermedades, por ejemplo los seres humanos, en una cantidad eficaz en el intervalo de dosificación de aproximadamente 0,2 a 1.000 mg; preferentemente de aproximadamente 1 a 100 mg en un régimen de dosificación de una, dos o cuatro dosis divididas al día.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos en el presente documento mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual, bucal, parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intracisternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas estériles inyectables); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, tal como mediante pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de crema o ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contienen diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede realizar mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprendan los presentes compuestos o, particularmente, en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos, tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también se pueden administrar liposomalmente.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir masa; ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión; metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, materiales de carga, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la fórmula I también se pueden administrar a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos prensados o los comprimidos liofilizados son ejemplos de formas que pueden usarse. Las composiciones a modo de ejemplo incluyen las que formulan el/los presente(s) compuesto(s) con diluyentes de disolución rápida, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión en la mucosa, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Se pueden añadir también lubricantes, agentes deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones a modo de ejemplo para aerosol nasal o administración por inhalación incluyen soluciones en disolventes salinos que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro de sodio isotónica u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluidos mono- o diglicéridos, y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero que se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Se entenderá que puede variarse el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular, y esto dependerá de una diversidad de factores, incluidos la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección particular.

55 ANÁLISIS FARMACOLÓGICO

El análisis farmacológico de cada compuesto para evaluar bien el antagonismo o bien el agonismo de receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} consiste en estudios *in vitro* e *in vivo*. Los análisis *in vitro* incluyen las determinaciones de K_i de receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} y una evaluación de la actividad funcional (es decir, agonismo o antagonismo)

de cada clase de receptor por fluorescencia de calcio y ensayos de hidrólisis del IP3. Se realizaron ensayos de receptor adicionales para evaluar la especificidad de receptores 5-HT_{2C} sobre receptores de monoamina y dañinos (por ejemplo, histamina, dopamina y muscarínicos). Un compuesto se considera activo como agonista de 5-HT₂ si tiene un valor de CE₅₀ o un valor de Ki inferior a aproximadamente 50 micromolar; preferentemente inferior a aproximadamente 1,0 micromolar; más preferentemente inferior a aproximadamente 0,1 micromolar. Usando los ensayos divulgados en el presente documento, los compuestos de la presente invención han mostrado tener un valor de CE₅₀ inferior a aproximadamente 50 micromolar para el agonismo de 5-HT₂.

Los ensayos *in vivo* evaluaron la actividad de compuestos en una diversidad de paradigmas de comportamiento, incluidos modelos de alimentación agudos y crónicos, modelos de ansiedad y depresión (impotencia adquirida, confusión sobrelevada, Geller-Sieffer, aversión condicionada al gusto, reactividad al gusto, secuencia de saciedad). En conjunto, estos modelos reflejan la actividad como agonista de 5-HT_{2C} (modelos de alimentación, modelos de ansiedad, modelos de depresión) y proporcionan alguna indicación con respecto a la biodisponibilidad, metabolismo y farmacocinética.

Los experimentos de unión de radioligandos se realizaron sobre receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} recombinantes humanos expresados en células HEK293E. Las afinidades de compuestos de la presente invención respecto a su unión a estos receptores se determina mediante su capacidad para competir con [¹²⁵I]-1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)-2-amino-propano (DOI) o dietilamida de ácido [³H]-lisérgico (LSD) uniéndose a los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C}. Las referencias generales para ensayos de unión incluyen 1) Lucaites VL, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M (1996) Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT₂ receptor subfamily. *Life Sci.*, 59(13):1081-95. Glennon RA, Seggel MR, Soine WH, Herrick-Davis K, Lyon RA, Titeler M (1988) [¹²⁵I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT₂ serotonin receptors. *J Med. Chem.* (1988) 31(1):5-7 y 3 Leonhardt S, Gorospe E, Hoffman BJ, Teitler M (1992) Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptamine_{1C} and 5-hydroxytryptamine₂ receptors. *Mol Pharmacol.*, 42(2):328-35.

Las propiedades funcionales de compuestos (eficacia y potencia) se determinaron en células enteras que expresan receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} evaluando su capacidad para estimular o inhibir la hidrólisis de fosfoinositol mediada por el receptor y/o la liberación de calcio intracelular. Los procedimientos usados se describen a continuación.

ENSAYOS DE UNIÓN *IN VITRO*

Expresión estable de receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} en células HEK293E

Se generaron líneas celulares estables transfectando células 293EBNA con plásmidos que contenían ADNc de receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} humanos (isoformas editadas de ARN de INI, INV, VNV o VGV) usando fosfato de calcio. Estos plásmidos contenían también el promotor temprano inmediato de citomegalovirus (CMV) para controlar la expresión del receptor y EBV oriP para su mantenimiento como elemento extracromosómico y el gen hph de *E. Coli* para proporcionar resistencia a higromicina B (Horlick y col., 1997). Las células transfectadas se mantuvieron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10 % dializado a 37 °C en un ambiente húmedo (5 % de CO₂) durante 10 días. Las células 5-HT_{2A} se adaptaron a cultivo celular con agitación para el procesamiento en masa aunque fue necesario mantener las otras líneas como cultivos adherentes. El día de la recolección, las células se lavaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS), se contaron y se almacenaron a -80 °C.

Preparación de membrana

El día del ensayo, se descongelaron sedimentos de células enteras (que contenían aproximadamente 1 X 10⁸ células) que expresaban el receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} sobre hielo y se homogeneizaron en Tris HCl 50 mM (pH 7,7) que contenía EDTA 1,0 mM usando un Brinkman Polytron (PT-10, posición 6 durante 10 segundos). El homogeneizado se centrifugó a 48.000 x g durante 10 min y los sedimentos resultantes se lavaron dos veces mediante etapas de homogeneización y centrifugación repetidas. El sedimento final se resuspendió en tampón de tejido y se realizaron determinaciones de proteínas mediante el ensayo de ácido biquiconínico (BCA) (Pierce Co., IL) usando albúmina de suero bovino como patrón.

Ensayos de unión de radioligandos para los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}

Se realizaron estudios de unión de radioligando para determinar las afinidades de unión (valores Ki) de compuestos por los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} (Fitzgerald y col., 1999). Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos de polipropileno desechables (Costar Corp., Cambridge, MA) y se iniciaron mediante la adición de homogeneizado de membrana de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} en tampón de tejido (10-30 mg/pocillo) a tampón de ensayo (Tris HCl 50 mM, EDTA 0,5 mM, pargilina 10 mM, MgSO₄ 10 mM, ácido ascórbico al 0,05 %, pH 7,5) que contenía [¹²⁵I]DOI para los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (0,3-0,5 nM, final) o [³H]LSD (1-2,0 nM, final) para el receptor 5-HT_{2B}, con o sin fármaco competidor (es decir, entidad química sintetizada recientemente). Para un experimento de competencia típico, se hizo competir una concentración fijada de radioligando con concentraciones duplicadas de ligando (12 concentraciones que variaban de 10 picomolar a 10 micromolar). Las mezclas de reacción se incubaron

para lograr el equilibrio durante 45 min a 37 °C y se terminaron mediante filtración rápida (recolector de células Packard; Perkin-Elmer) a través de filtros de fibra de vidrio GFB que se habían sumergido previamente en polietileno al 0,3 %. Los filtros se lavaron en tampón Tris HCl 50 mM helado (pH 7,5) y después se realizó el recuento en un aparato Top Count (Packard).

5 Estudios de hidrólisis de fosfoinositida

Se realizó un seguimiento de la capacidad de compuestos sintetizados recientemente para estimular la hidrólisis de fosfoinositida (PI) en células enteras usando una variante (Egan y col., 1998) de un protocolo descrito previamente (Berridge y col., 1982). Se retiraron células HEK293E que expresaban el receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} humano con EDTA 0,5 mM y se plaquearon a una densidad de 100.000/pocillo en placas de 24 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Gibco BRL) que contenía una concentración de glucosa elevada, glutamina 2 mM, suero de ternero fetal dializado al 10 %, 250 mg/ml de higromicina B y 250 mg/ml de G418. Después de un periodo de 24-48 horas, se retiró el medio de crecimiento y se reemplazó por DMEM sin suero de ternero fetal ni inositol (Gibco BRL). Las células se incubaron después con DMEM (sin suero ni inositol) que contenía una concentración final de 0,5 uCi/pocillo de mio-[³H]inositol durante 16-18 horas. Después de esta incubación, las células se lavaron con DMEM (sin suero ni inositol) que contenía LiCl 10 mM y pargilina 10 mM y después se incubaron durante 30 min con el mismo medio pero que contenía ahora uno de los diversos compuestos de ensayo. Las reacciones se terminaron aspirando los medios y lisando las células congelación-descongelación. Se extrajeron [³H]fosfoinositidas con cloroformo/metanol (1:2 v/v), se separaron mediante intercambio aniónico (resina Bio-Rad AGI-X8) y se contaron mediante espectroscopia escintalación líquida tal como se ha descrito previamente (Egan y col., 1998).

Estudios de fluorescencia de calcio

Se realizó un seguimiento de la capacidad de compuestos sintetizados recientemente para estimular la fluorescencia de calcio en células enteras usando un protocolo descrito previamente (Fitzgerald y col., 1999). Se retiraron células HEK293E que expresaban el receptor 5-HT_{2C} o 5-HT_{2B} humano con EDTA 0,5 mM y se plaquearon a una densidad de 50.000/pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Gibco BRL) que contenía una concentración de glucosa elevada, glutamina 2 mM, suero de ternero fetal dializado al 10 %, 250 mg/ml de higromicina B y 250 mg/ml de G418. Después de un periodo de 24 horas, se retiraron las placas celulares de la incubadora y se añadió un volumen de tampón de carga (Hanks BSS con HEPES 200 mM, pH 5,98) que contenía el reactivo con el colorante de calcio (Fluo-3) a cada pocillo (100 ml por pocillo para placas de 96 pocillos) y después se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Después de cargar el colorante a las células, las placas se transfirieron al FLIPR. Se añadieron compuestos de ensayo a la placa mientras se realizaba un seguimiento de la curva de concentración-respuesta y los cambios en unidades de fluorescencia debido a la influencia del calcio durante un periodo de tres segundos.

Análisis de los datos

Se calcularon las constantes de disociación aparente (K_i) a partir de los experimentos de competencia usando un programa de ajuste de curva de regresión no lineal iterativa (Excelfit y TA Activity Base). Para los experimentos de hidrólisis de PI y de FLIPR, se calcularon las CE₅₀ usando un modelo de "pseudo" Hill de un sitio: $y = ((R_{max} - R_{min}) / (1 + R / CE_{50})^n) + R_{min}$ en el que R = respuesta (GraphPad Prism; San Diego, CA). La E_{max} (respuesta máxima) se derivó del máximo de la curva ajustada (estimulación de IP neta) para cada compuesto. La actividad intrínseca (AI) se determinó expresando la E_{max} de un compuesto como porcentaje de la E_{max} de 5-HT (AI=1,0).

Eficacia de modelos para evaluar la ingesta de alimento y la pérdida de peso

Ensayo de alimentación durante la noche agudo. Los compuestos se evalúan para determinar su capacidad para reducir la ingesta de alimento durante el ciclo de oscuridad, que es el periodo más activo de alimentación en las ratas. Se entrenan ratas Sprague-Dawley en un paradigma de respuesta tres (FR3) de relación fijada que les requiere empujar una barra tres veces consecutivas para obtener una pella de alimento. Puede realizarse electrónicamente un seguimiento del número de veces que el animal empuja la barra a lo largo del ciclo de oscuridad como medida de la ingesta de alimento por parte de los animales. Se les dosifica a las ratas por vía oral o vía intraperitoneal compuesto de ensayo 30 minutos antes del inicio del ciclo de oscuridad. Los animales tratados se disponen después en cajas de operación individuales durante 20 horas (12 horas de ciclo de oscuridad y las primeras 8 horas del ciclo de luz). La ingesta de alimento en animales tratados con compuesto se compara con la de animales tratados con vehículo con el fin de determinar el porcentaje de reducciones en la ingesta de alimento. También se realizan mediciones simultáneas de ingesta de alimento y actividad locomotriz durante el periodo para evaluar potenciales efectos adversos.

Ensayo de alimentación crónica

Los compuestos se evalúan para determinar su influencia a largo plazo en la ingesta de alimento y el peso corporal en un paradigma de tratamiento crónico de tres a catorce semanas en ratas Sprague-Dawley (peso inicial ~ 450 g). Se manipulan previamente ratas Sprague-Dawley macho durante una semana antes del inicio de la dosificación, periodo durante el cual se evalúa también su comportamiento de ingesta de alimentación. Las ratas se asignan después a

grupos de tratamiento. Se les dosifica a las ratas vehículo o compuesto mediante sonda gasonátrica. La ingesta de alimento y los pesos corporales se evalúan acumulativamente al final de cada semana de tratamiento y se comparan con los animales tratados con vehículo. En algunos estudios la ingesta de alimento se mide diariamente con el fin de evaluar la influencia en la reducción de la ingesta de alimento en animales alimentados en paralelo. Al finalizar el periodo de estudio, los animales se evalúan para determinar cambios en la composición corporal usando DEXA y después se sacrifican con el fin de examinar cambios en diversos parámetros en plasma sanguíneo.

REFERENCIAS

- Arnt, J. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 1982: 51, 321-329.
- Berridge M.J., Downes P.C., Hanley M.R. (1982) Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol response in brain and salivary glands. *Biochem. J.*, 206, 587-595.
- Costall, B y Naylor, R.J. *Psychopharmacology.* 1975: 43, 69-74.
- Egan C.T., Herrick-Davis K., Miller K., Glennon R.A. y Teitler M. (1998) Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Psychopharmacology*, 136,409-414.
- Fitzgerald LW, Conklin DS, Krause CM, Marshall AP, Patterson JP, Tran DP, Iyer G, Kostich WA, Largent BL, Hartig PR (1999) High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action. *J. Neurochem.*, 72, 2127-2134.
- Horlick, R.A., Sperle, K., Breth, L.A., Reid, C.C., Shen, E.S., Robbins, A.K., Cooke, G.M., Largent, B.L. (1997) Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery. *Protein Expr. Purif.* 9, 301-308.

DOSIFICACIÓN Y FORMULACIONES

Los compuestos agonistas de serotonina y antagonistas de serotonina de la presente invención pueden administrarse como tratamiento para el control o la prevención de trastornos del sistema nervioso central, incluidos obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño y sexuales, migraña y otras afecciones asociadas con dolor cefálico, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente, es decir, receptores 5-HT₂, en el organismo de un mamífero. Se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para su uso conjuntamente con productos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticos individuales o bien en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero se administran normalmente con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica común.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación mantenida o formulaciones de liberación retardada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Asimismo, también pueden administrarse por vía intravenosa (inyección intravenosa rápida o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. Además, también pueden administrarse mediante administración por vía intranasal, por vía transdérmica y administración de supositorio o medicamento de liberación lenta, usando en todas ellas formas de dosificación bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

La dosificación administrada, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la edad, salud y peso del receptor; la naturaleza y amplitud de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado. A modo de vía general, puede esperarse que una dosificación diaria del ingrediente activo sea de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo (mg/kg) de peso corporal, siendo la dosis preferente de 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; siendo la dosis más preferente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg. De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria unitaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Las formas de dosificación de composiciones adecuadas para administración contienen de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95 % en peso en base al peso total de la composición. El ingrediente activo puede administrarse por vía oral en formas de dosificación sólida, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes y suspensiones. También pueden administrarse por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y vehículos en polvo tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar

comprimidos prensados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación mantenida para proporcionar la liberación continua de un medicamento durante un periodo de horas. Los comprimidos prensados pueden recubrirse de azúcar o recubrirse con una película para enmascarar cualquier sabor no placentero y para proteger el comprimido de la atmósfera, o pueden recubrirse entéricamente para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas líquidas de dosificación para administración por vía oral pueden contener colorante y aroma para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa (glucosa) acuosa y soluciones de azúcares relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración por vía parenteral contienen preferentemente una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, bien solos o bien en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno, y clorobutanol. Se describen vehículos farmacéuticamente adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, referencia anterior, un texto de referencia estándar en este campo.

Pueden ilustrarse formas de dosificación farmacéutica útiles para la administración de los compuestos de la presente invención tal como sigue:

Cápsulas

Puede prepararse un gran número de cápsulas unitarias cargando cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándar, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva se puede preparar e inyectarse por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida formando cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas deberían lavarse y secarse después.

Comprimidos

Puede prepararse un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de tal forma que la dosificación unitaria sea de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de carbono coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o la adsorción retardada.

Suspensión

Puede prepararse una suspensión acuosa para la administración por vía oral de tal modo que cada 5 ml contenga 25 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol U.S.P. y 0,025 mg de vainillina.

Inyectable

Se puede preparar una composición parenteral adecuada para administración por inyección agitando 1,5 % en peso de ingrediente activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza por técnicas usadas habitualmente.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



Etapa A. Preparación de N,N-dietil-2-trifluorometoxibenzamida.

A una solución agitada de ácido 2-trifluorometoxibenzoico (3,6 g, 17,5 mmol, Avocado) en CH_2Cl_2 seco (150 ml) con

DMF (0,5 ml) se añadió una solución 2M de cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂ (17,5 ml) gota a gota durante 30 min. La reacción se agitó durante 4 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se hizo reaccionar con dietilamina (3,2 g, 43,8 mmol, Aldrich), la reacción se agitó durante 16 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía radial (SiO₂, 1:5, EtOAc:hexanos) proporcionando 4,3 gramos (94 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 262 (M+H).

Etapa B. Preparación de *N,N*-dietil-2-carboxaldehído-6-trifluorometoxibenzamida.

A una solución agitada de *N,N*-dietil-2-trifluorometoxibenzamida (2260 mg, 8,7 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1410 mg, Aldrich) en THF seco (20 ml) a -78 °C bajo Ar se añadió *s*-butil litio 0,93 M en hexanos (10,2 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 h y luego se añadió DMF (2,0 ml). La reacción se agitó durante 1 h y a continuación se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (15 ml). La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía radial (SiO₂, 1:4, EtOAc:hexanos) proporcionando 2213 mg (88 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 290 (M+H).

Etapa C. Preparación de (6)-2-[2-[(benciloxicarbonil)amino]etil]-1-carbonitrilo-1,3-dihidro-4-trifluorometoxi-isoindol-3(1H)-ona.

Una solución agitada de *N,N*-dietil-2-carboxaldehído-6-trifluorometoxibenzamida (2213 mg, 7,7 mmol) en ácido clorhídrico 6 M (70 ml) se calentó hasta reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite (1173 mg, 5,0 mmol) se añadió a una solución agitada de clorhidrato de 1-(benciloxicarbonilamino)-2-aminoetano (1156 mg, 5,0 mmol, Aldrich) y acetato sódico (411 mg, 5,0 mmol, Aldrich) en etanol (13,5 ml) y ácido acético (4,5 ml) seguido por cianuro sódico (245 mg, 5,0 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante la noche y luego se concentró a vacío hasta un sólido amarillo. El sólido se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía radial (SiO₂, 1:3, EtOAc:hexanos) proporcionando 1331 mg (63 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 420 (M+H).

Etapa D. Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

A una solución agitada de (6)-2-[2-[(benciloxicarbonil)amino]etil]-1-carbonitrilo-1,3-dihidro-4-trifluorometoxi-isoindol-3(1H)-ona (1331 mg, 3,2 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (440 mg, Aldrich) en EtOH (9 ml) y HCl (1 ml) se añadió 80 psi de hidrógeno. La reacción se agitó durante 96 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío proporcionando un sólido blanco. El sólido se repartió entre NaOH acuoso 1 M (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía radial (SiO₂, 98:2, CH₂Cl₂:MeOH con NH₄OH) proporcionando 432 mg (50 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 273 (M+H).

EJEMPLO 2

Preparación (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

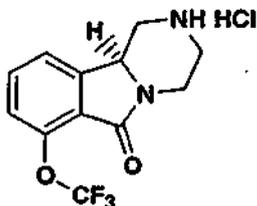
A una solución agitada de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (432 mg, 1,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (383 mg, 1,8 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante 4 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía radial (SiO₂, 1:10, EtOAc: hexanos). El compuesto se separó entonces por HPLC quiral usando una columna OD con heptano al 80 % con dietilamina al 0,1 % y MeOH:EtOH 1:1 al 20 % con dietilamina al 0,1 % proporcionando 181 mg del enantiómero R y 217 mg del enantiómero S como sólidos blancos. EM (ESI) 373 (M+H).

Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (181 mg, 0,5 mmol) en éter seco (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 147 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 309 (M-Cl).

5 EJEMPLO 3

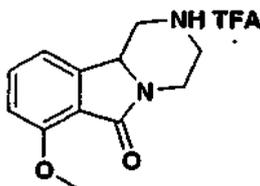
Preparación (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa B. EM (ESI) 309 (M-Cl).

EJEMPLO 4

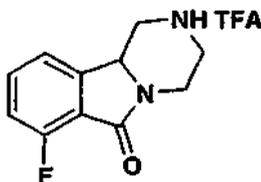
15 **Preparación** de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético



20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo ácido 2-trifluorometoxibenzoico por ácido 2-metoxibenzoico en la Etapa A. La purificación final se llevó a cabo por cromatografía CL/EM preparativa (columna C₁₈; acetonitrilo 10-90 % en agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético). EM (ESI) 219,3(M-CF₃CO₂).

EJEMPLO 5

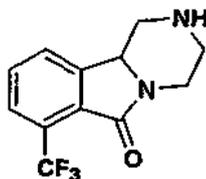
Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-fluoro-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo ácido 2-trifluorometoxibenzoico por ácido 2-fluorobenzoico en la Etapa A. La purificación final se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 4. EM (ESI) 207,2 (M-CF₃CO₂).

EJEMPLO 6

Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona

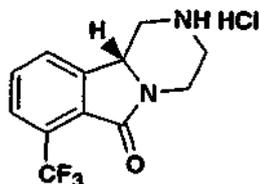


30

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo ácido 2-trifluorometoxibenzoico por 2-trifluorometilbenzoico en la Etapa A. EM (ESI) 257,3 (M+H).

EJEMPLO 7

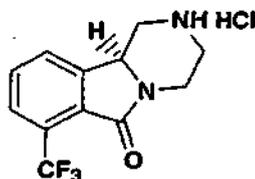
5 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 sustituyendo (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 357,2 (M-Cl).

10 EJEMPLO 8

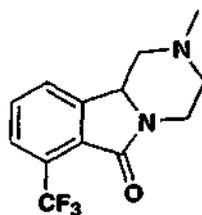
Preparación de (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 sustituyendo (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 357,2 (M-Cl).

EJEMPLO 9

Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-2-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona

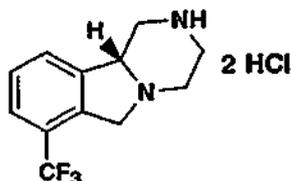


20 A una solución agitada de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (60 mg, 0,23 mmol) en agua (1 ml) se añadió ácido fórmico (0,22 ml, 5,9 mmol) y formaldehído (190 mg, 2,3 mmol; solución al 37 % en agua). El matraz de reacción se selló con un septo de caucho (sin entrada de nitrógeno) y se calentó hasta 60 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 24h y luego se enfrió. La reacción se diluyó entonces con bicarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (hidróxido amónico al 2 % en metanol al 8 % en diclorometano) proporcionando el producto deseado (33 mg, 52 %) como un residuo amarillo pálido. EM (ESI) 271,6 (M+H).

25

EJEMPLO 10

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico



30

Etapa A: Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol.

A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (1,12 ml, 1,12 mmol; 1,0 M en THF) en tetrahidrofurano seco (1,2 ml) a 0 °C se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,50 ml, 0,50 mmol; 1,0 M en THF). Después de 1 h, se añadió gota a gota *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (100 mg, 0,28 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (1,2 ml). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 1 h y luego se inactivó mediante la adición de agua (2 ml) y hidróxido sódico acuoso 1N (0,30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3), y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo amarillo pálido resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo al 30-50 % en hexanos) proporcionando *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol (37 mg, 39 %) como un residuo transparente. EM (ESI) 343,4 (M+H).

Etapa B: Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico.

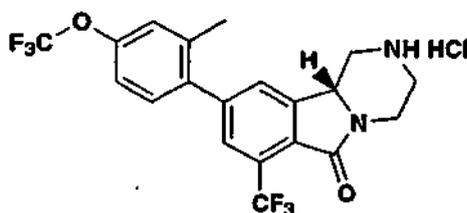
A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol (37 mg, 0,11 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml). Después de 15 min, la solución se concentró, se diluyó con agua y se liofilizó dando (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico (33 mg, 99 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) 243,3 (M-HCl₂).

EJEMPLO 11**Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico****Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.**

A una solución agitada de (*R*)-1,3,4, 10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico (688 mg, 2,4 mmol) se añadió ácido sulfúrico acuoso concentrado (2,4 ml) y *N*-bromosuccinimida (420 mg, 2,4 mmol). La solución parda resultante se cubrió con papel de aluminio y se agitó en la oscuridad durante 24 h. La reacción se diluyó entonces con agua helada y se basificó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se diluyó con tetrahidrofurano (30 ml) y se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (567 mg, 2,6 mmol). Después de 4 h, la reacción se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo al 25 % en hexanos) proporcionando el Boc-carbamato deseado (878 mg, 85 %) como un sólido espumoso blanco. EM (ESI) 435,2, 437,2 (M+H).

Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona de la Etapa A (105 mg, 0,24 mmol) se añadió éter dietílico (2 ml) y ácido clorhídrico acuoso saturado (1 ml). Después de 15 min de agitación, la reacción se concentró y se trató con hidróxido amónico acuoso saturado (2 ml). La solución se concentró hasta sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía radial (hidróxido amónico al 2 % en metanol al 4 % en diclorometano) dando un residuo transparente. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno acuoso 1N y se liofilizó dando el producto deseado (33 mg, 37 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) 335,2, 337,2 (M-Cl).

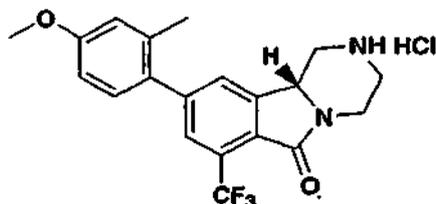
EJEMPLO 12**Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

Etapla A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

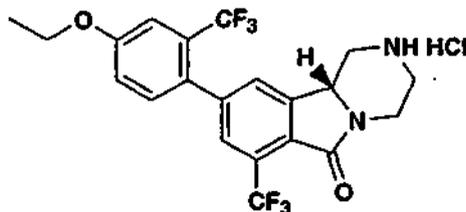
A un matraz secado en horno se añadió tolueno (1,4 ml) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (4,8 mg, 0,005 mmol). La solución púrpura-rojo resultante se desgasificó exponiendo la reacción a vacío y luego a una atmósfera de argón (x 3). Se añadió trifetilfosfina (9,7 mg, 0,037 mmol) y la reacción se desgasificó de nuevo. Después de 5 min, se añadió *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (50 mg, 0,12 mmol), y la solución resultante se desgasificó una tercera vez. Después de 5 min, se añadió ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico (30 mg, 0,14 mmol) seguido por carbonato sódico acuoso (0,267 ml; 2M). La mezcla resultante se desgasificó una vez más y se calentó hasta condiciones de reflujo. La reacción se mantuvo en condiciones de reflujo durante 14 h. La mezcla se enfrió entonces, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml), y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml), y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo 20-30 % en hexanos) dando el Boc-carbamato deseado (40 mg, 66 %) como un residuo transparente. EM (ESI) 531,4 (M+H).

15 Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (11 mg, 0,022 mmol) se añadió éter dietílico (2 ml) y ácido clorhídrico acuoso saturado (1 ml). Después de 15 min de agitación, se concentró la reacción, se diluyó con agua y se liofilizó dando (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico (9,7 mg, 97 %) como un sólido blanco. EM (ESI) 431,3 (M-Cl).

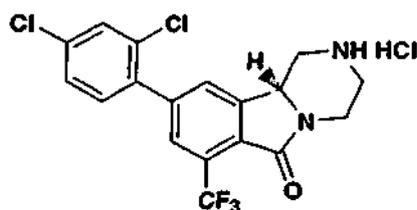
EJEMPLO 13**Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico ácido en la Etapa A. EM (ESI) 377,4 (M-Cl).

EJEMPLO 14**30 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-etoxi-2-trifluorometilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 4-etoxi-2-trifluorometilfenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 445,3 (M-Cl).

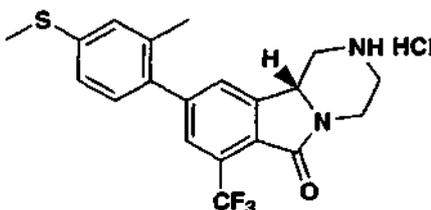
EJEMPLO 15**Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2,4-diclorofenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 2,4-diclorofenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 401,2, 403,2 (M-Cl).

EJEMPLO 16

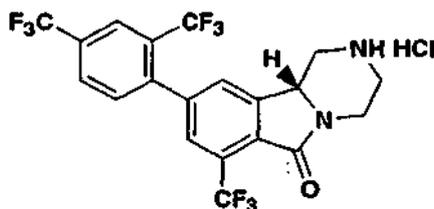
- 5 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-4-metiltiofenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 2-metil-4-metiltiofenilborónico 2 en la Etapa A. EM (ESI) 393,3 (M-Cl).

10 EJEMPLO 17

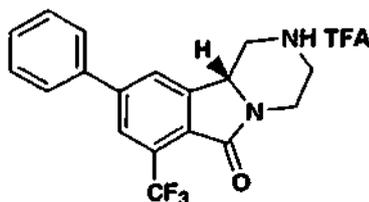
- Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2,4-ditrufluorometilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 2,4-ditrufluorometilfenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 469,2 (M-Cl).

EJEMPLO 18

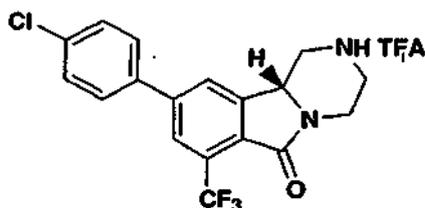
- Preparación de sal de ácido trifluoroacético de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-fenil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



- 20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido fenilborónico en la Etapa A. La purificación final se llevó a cabo por cromatografía CL/EM preparativa (columna C₁₈; acetonitrilo al 10-90 % en agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético). EM (ESI) 333,3 (M+H).

EJEMPLO 19

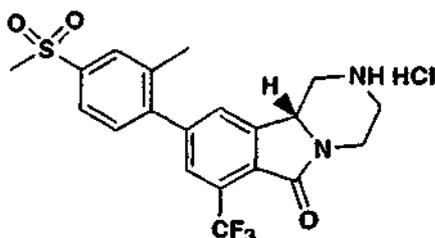
- 25 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-clorofenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético



5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en la Etapa A. La purificación final se llevó a cabo por cromatografía CL/EM preparativa (columna C₁₈; acetonitrilo al 10-90 % en agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético). EM (ESI) 367,3, 369,4 (M-CF₃CO₂).

EJEMPLO 20

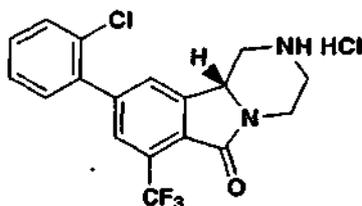
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-4-metilsulfonilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 2-metil-4-metilsulfonilfenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 425,3 (M-Cl).

EJEMPLO 21

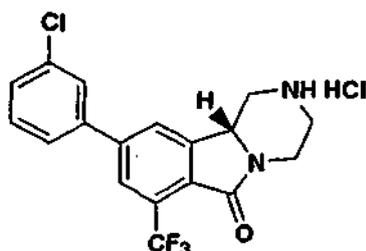
15 Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-clorofenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 2-clorofenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 367,3, 369,3 (M-Cl).

EJEMPLO 22

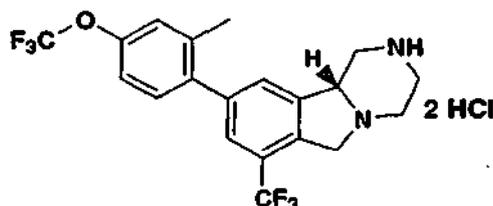
20 Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(3-clorofenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 sustituyendo ácido 2-metil-4-trifluorometoxifenilborónico por ácido 3-clorofenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 367,2, 369,2 (M-Cl).

25 **EJEMPLO 23**

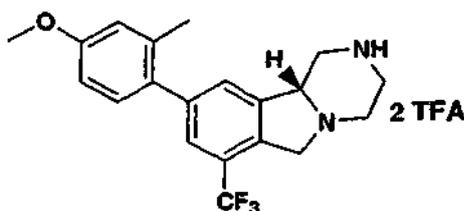
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico



5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 417,3 (M-HCl₂).

EJEMPLO 24

10 Preparación de sal del ácido bis trifluoroacético de(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol

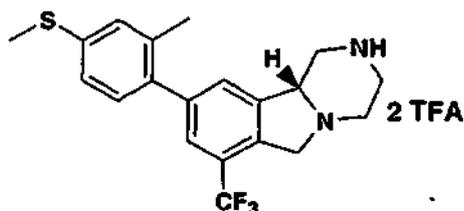


15 A una solución de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico (38 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) se añadió borano en sulfuro de dimetilo (0,087 ml, 0,92 mmol) seguido por adición gota a gota de hidruro de litio y aluminio (0,092 ml, 0,092 mmol; 1,0 M en THF). Después de 30 min, se concentró la reacción, se inactivó con cloruro de hidrógeno acuoso (1N), y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se disolvió en agua y se basificó con carbonato sódico sólido. La mezcla se diluyó entonces con una solución 1:1 de acetona:metanol (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía radial (hidróxido amónico al 2 % en metanol al 4 % en diclorometano).

20 La amina libre impura resultante se disolvió en diclorometano (10 ml); se añadió entonces dicarbonato de di-*tert*-butilo en exceso (100 mg, 0,46 mmol). Después de 30 min, la reacción se concentró y el residuo amarillo resultante se purificó parcialmente por cromatografía radial. El producto se trató entonces con ácido clorhídrico acuoso 12N (3 ml), se concentró y finalmente se purificó por cromatografía CL/EM preparativa (columna C₁₈; acetonitrilo al 10-90 % en agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético) dando el producto deseado (8 mg, 30 %) tras liofilización. EM (ESI) 363,4 (M-CF₃CO₂-CF₃CO₂H).

25 EJEMPLO 25

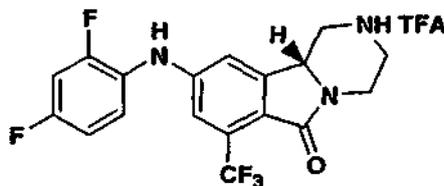
Preparación de sal del ácido bis trifluoroacético de(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-metil-4-metiltiofenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol



30 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 24 sustituyendo (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico por (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-metil-4-metiltiofenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico en la Etapa A. EM (ESI) 379,3 (M-CF₃CO₂-CF₃CO₂H).

EJEMPLO 26

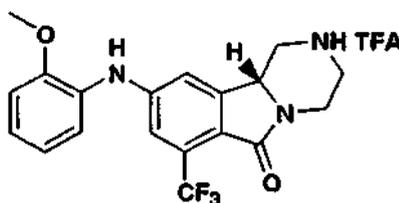
35 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2,4-difluorofenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético



5 A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4, 10b-tetrahydro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona (50 mg, 0,12 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió secuencialmente 2,4-difluoroanilina (0,035 ml, 0,35 mmol), terc-butóxido sódico (33 mg, 0,35 mmol), BINAP racémico (14 mg, 0,02 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (7 mg, 0,007 mmol). La mezcla resultante se desgasificó exponiendo a vacío y luego a una atmósfera de argón (x3) antes de calentarse hasta condiciones de reflujo. La mezcla pardo-negra resultante se mantuvo en condiciones de reflujo durante 14 h. La reacción se enfrió entonces, se diluyó con acetato de etilo y cloruro sódico acuoso saturado. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml); después de 20 min, la solución se concentró y se purificó por cromatografía CL/EM preparativa (columna C₁₈; acetoneitrilo al 10-90 % en agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético) dando el producto deseado (4,5 mg, 6,4 %) como un sólido amarillo pálido. EM (ESI) 384,3 (M-CF₃CO₂).

EJEMPLO 27

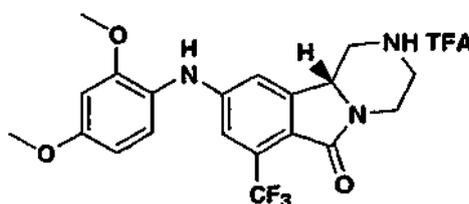
15 **Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-metoxifenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 sustituyendo 2,4-difluoroanilina por 2-metoxianilina en la Etapa A. EM (ESI) 378,4 (M-CF₃CO₂).

EJEMPLO 28

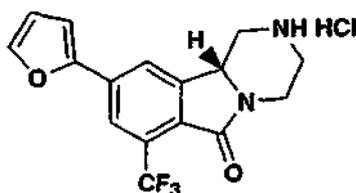
20 **Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2,4-dimetoxifenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 sustituyendo 2,4-difluoroanilina por 2,4-dimetoxianilina en la Etapa A. EM (ESI) 408,3 (M-CF₃CO₂).

25 EJEMPLO 29

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-furil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido clorhídrico



30 **Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-furil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

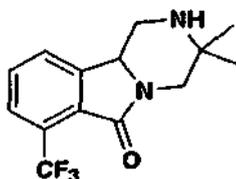
A una solución desgasificada de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (3 mg, 0,002 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (50 mg, 0,12 mmol). La solución resultante se desgasificó exponiendo a vacío y luego a una atmósfera de argón (x3). A esta solución se añadió 2-(tributylestannil)furano (0,038 ml, 0,12 mmol). La solución resultante se desgasificó una vez más y luego se calentó hasta condiciones de reflujo. La solución amarillo claro se mantuvo en condiciones de reflujo durante 14 h y se volvió de color gris. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, cloruro de hidrógeno acuoso (1N) y cloruro sódico acuoso saturado. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo 10-30 % en hexanos) dando el producto deseado como un residuo transparente (44 mg, 90 %). EM (ESI) 423,3 (M+H).

Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-furil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-furil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (44 mg, 0,10 mmol) en éter dietílico (2 ml) se trató con cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml). La mezcla resultante se agitó intensamente durante 15 min y luego se concentró. Se añadió hidróxido amónico acuoso saturado (2 ml), y la mezcla blanca se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (hidróxido amónico al 2 % en metanol al 8 % en diclorometano); el producto se trató entonces con cloruro de hidrógeno acuoso (1N) y se liofilizó dando la sal del ácido clorhídrico deseada como un sólido blanco (28 mg, 68 %). EM (ESI) 323,3 (M-Cl).

EJEMPLO 30

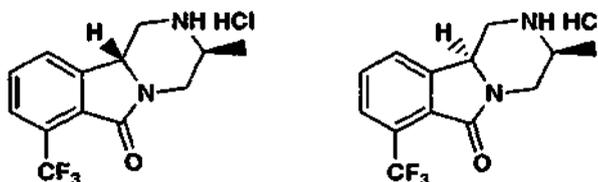
Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-3,3-dimetil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 de la Etapa C sustituyendo 1-(benciloxicarbonilamino)-2-aminoetano, sal del ácido clorhídrico por 1-amino-2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropano, sal del ácido clorhídrico y 3-hidroxi-7-trifluorometoxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona por 3-hidroxi-7-trifluorometil-3*H*-isobenzofuran-1-ona. EM (ESI) 285 (M+H).

EJEMPLOS 31 Y 32

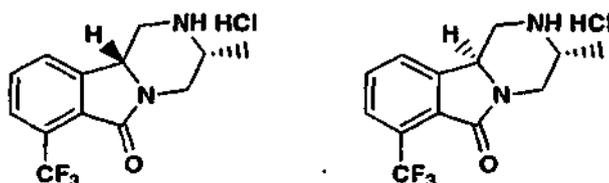
Preparación de (3*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-3-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (3*S*,10*bS*)-1,3,4,10b-tetrahidro-3-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 de la Etapa C sustituyendo 1-(benciloxicarbonilamino)-2-aminoetano, sal del ácido clorhídrico (*S*)-1-anilino-2-(benciloxicarbonilamino)propano, sal del ácido clorhídrico y 3-hidroxi-7-trifluorometoxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona por 3-hidroxi-7-trifluorometil-3*H*-isobenzofuran-1-ona con separación de los diastereómeros en la última etapa durante la purificación. EM (ESI) 271 (M-Cl).

EJEMPLOS 33 Y 34

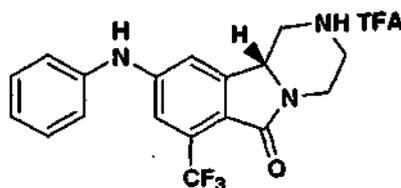
Preparación de (3*R*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-3-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (3*R*,10*bS*)-1,3,4,10b-tetrahidro-3-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 de la Etapa C sustituyendo 1-(benciloxycarbonilamino)-2-aminoetano, sal del ácido clorhídrico por (R)-1-amino-2-(benciloxycarbonilamino)propano, sal del ácido clorhídrico y 3-hidroxi-7-trifluorometil-3H-isobenzofuran-1-ona por 3-hidroxi-7-trifluorometoxi-3H-isobenzofuran-1-ona con separación de los diastereómeros en la última etapa durante la purificación. EM (ESI) 271 (M-Cl).

EJEMPLO 35

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-fenilamino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético



10

Etapa A. Preparación de N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-fenilamino-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

A una solución desgasificada de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (7 mg, 0,007 mmol) y 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (6 mg, 0,021 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (50 mg, 0,115 mmol). La mezcla se desgasificó (alternando vacío y argón) y se añadieron anilina (0,031 ml, 0,345 mmol) y terc-butóxido sódico (33 mg, 0,345 mmol). La mezcla se desgasificó una vez más y luego se sometió a condiciones de microondas (150 °C, 1800 s). La mezcla se diluyó con cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo, y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (x2) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo de 10-20 % en hexanos) dando 28 mg (55 %) de un residuo amarillo pálido. EM (ESI) 448 (M+H).

20

Etapa B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-fenilamino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético.

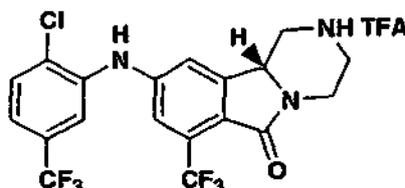
El producto de la Etapa A se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml); después de 20 min, la solución se concentró y se purificó por cromatografía CL/EM preparativa (columna C₁₈; acetonitrilo al 10-90 % en agua que contiene 0,05 % ácido trifluoroacético) dando el producto deseado (16 mg, 50 %) como un sólido amarillo pálido tras liofilización. EM (ESI) 348 (M-CF₃CO₂).

25

EJEMPLO 36

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

30

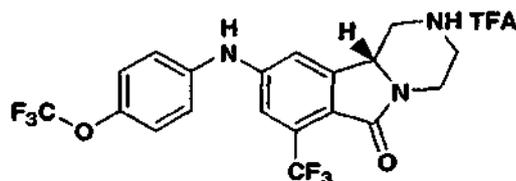


Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 35 de la Etapa A sustituyendo la anilina por 2-cloro-5-trifluorometilaniлина. EM (ESI) 450,3, 452,3 (M-CF₃CO₂).

EJEMPLO 37

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(4-trifluorometoxifenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

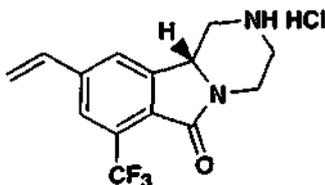
35



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 35 de la Etapa A sustituyendo la anilina por 4-trifluorometoxianilina. EM (ESI) 432 (M-CF₃CO₂).

EJEMPLO 38

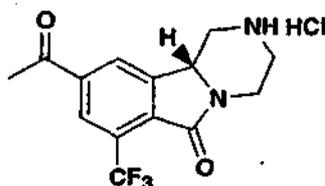
- 5 Preparación de *(R)*-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(etenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 29 de la Etapa A sustituyendo 2-(tributylestannil)furano por tributil(vinil) estaño. EM (ESI) 283 (M-Cl).

10 EJEMPLO 39

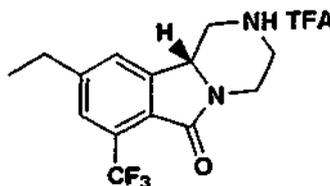
- Preparación de *(R)*-1,3,4,10b-tetrahidro-9-acetil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 29 de la Etapa A sustituyendo 2-(tributylestannil)furano por tributil(1-etoxivinil)estaño. EM (ESI) 299 (M-Cl).

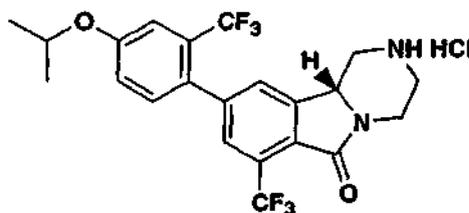
EJEMPLO 40

- Preparación de sal de ácido trifluoroacético de *(R)*-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



- 20 A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*(R)*-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etenil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (20 mg, 0,052) del Ejemplo 38 se añadió metanol (2 ml) y la solución resultante se desgasificó alternando la exposición a vacío y argón. A esta solución se añadió paladio al 10 % sobre carbón (10 mg, Aldrich) y la suspensión negra se sometió a atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después de 1 h, la reacción se filtró, se concentró y el residuo amarillo resultante se trató con cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml). Después de 15 minutos de agitación
- 25 vigorosa, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió hidróxido amónico acuoso saturado (2 ml), y la mezcla blanca se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (hidróxido amónico al 2 % en metanol al 8 % en diclorometano) dando un residuo transparente. Este residuo se purificó adicionalmente por cromatografía CL/EM preparativa (columna C₁₈; acetonitrilo al 10-90 % en agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético) dando el producto deseado (9 mg, 44 %) como un sólido amarillo pálido tras liofilización. EM (ESI) 285 (M-CF₃CO₂).

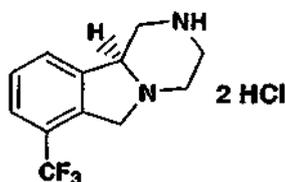
30 EJEMPLO 41

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-isopropoxi-2-trifluorometilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**5 Etapa A. Preparación de N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

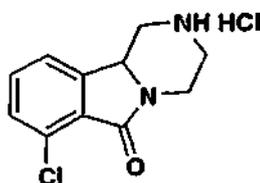
A un matraz secado en horno se añadió tolueno (2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0,006 mmol). La solución amarilla resultante se desgasificó exponiendo la reacción a vacío y luego a una atmósfera de argón (x 3). Después de 5 min, se añadió N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (50 mg, 0,12 mmol), y la solución resultante se desgasificó de nuevo. Después de 5 min, se añadió ácido 4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenilborónico (31 mg, 0,13 mmol) seguido por carbonato sódico acuoso (0,267 ml; 2M). La mezcla resultante se desgasificó una vez más y se calentó hasta condiciones de reflujo. La reacción se mantuvo en condiciones de reflujo durante 14 h. La mezcla se enfrió entonces, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml), y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial acetato de etilo al 20-30 % en hexanos) dando el Boc-carbamato deseado (28 mg, 44 %) como un residuo transparente. EM (ESI) 5,59,4 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-isopropoxi-2-trifluorometilfenil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Se añadió N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-4-trifluorometoxifenil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (28 mg, 0,05 mmol) éter dietílico (2 ml) y ácido clorhídrico acuoso saturado (1 ml). Después de 15 minutos de agitación vigorosa, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió hidróxido amónico acuoso saturado (2 ml) y la mezcla blanca se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (hidróxido amónico al 2 % en metanol al 8 % en diclorometano) dando un residuo transparente. Este residuo se trató con cloruro de hidrógeno acuoso (1 ml; 1N) y se liofilizó dando (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-isopropoxi-2-trifluorometilfenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico (20 mg, 80 %) como un sólido blanco. EM (ESI) 459 (M-Cl).

EJEMPLO 42**Preparación de (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico**

30 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 de la Etapa A sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por N-(t-butoxi-carbonil)-(S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 243,3 (M-HCl₂).

EJEMPLO 43**35 Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico****Etapa A. Preparación de (6)-2-(2,2-dietoxietil)-1-carbonitrilo-1,3-dihidro-4-cloro-isoindol-3(1H)-ona.**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapa A - C, sustituyendo ácido 2-trifluorometoxibenzoico por ácido 2-clorobenzoico en la Etapa A y 1-(benciloxicarbonilamino)-2-aminoetano, sal del ácido clorhídrico por aminoacetaldehído dietil acetal en la Etapa C. EM (ESI) 263,3, 265,3 (M+H).

Etapa B. Preparación de (6)-2-(2,2-dietoxietil)-1-(aminometil)-1,3-dihidro-4-cloroisoindol-3(1H)-ona.

- 5 A (6)-2-(2,2-dietoxietil)-1-carbonitrilo-1,3-dihidro-4-cloro-isoindol-3(1H)-ona (1,0 g, 3,25 mmol) en etanol (30 ml) se añadió níquel Raney 2400 (1 ml; Aldrich, suspensión en agua). La mezcla se desgasificó y el recipiente de reacción se ajustó con un globo de hidrógeno. Después de 4 h, la mezcla se filtró (con un lavado con agua), se concentró, y se purificó por cromatografía radial (hidróxido amónico al 2 % en metanol al 4 % en diclorometano) dando el amino acetal deseado como un aceite amarillo (640 mg, 63 %). EM (ESI) 267,3,269,2 (M+H).

10 **Etapa C. Preparación de (6)-N-(t-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloropirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

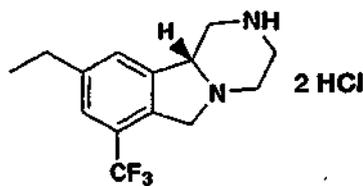
- A (6)-2-(2,2-dietoxietil)-1-(aminometil)-1,3-dihidro-4-cloro-isoindol-3(1H)-ona (400 mg, 1,3 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (50 ml, 1N). La mezcla resultante se agitó durante 48 h. La mitad de esta mezcla (25 ml) se basificó con carbonato sódico y luego se lavó con 1,2-dicloroetano (x6). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. A esta solución amarilla se añadió triacetoxiborohidruro sódico (270 mg, 1,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 24 h antes de inactivarse con cloruro de hidrógeno acuoso (1N). La mezcla se basificó entonces con carbonato sódico, se diluyó con tetrahidrofurano (100 ml) y se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo en exceso (400 mg). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y luego se lavó con diclorometano (x3). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y el residuo amarillo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo al 30-50 % en hexanos) dando la (6)-N-(t-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona deseada como un sólido blanco (32 mg, 23 %). EM (ESI) 323,3, 325,3 (M+H).

Etapa D. Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

- 25 A (6)-N-(t-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloropirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (15 mg, 0,05 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml). Después de 15 min, la solución resultante se concentró, se diluyó con agua y se liofilizó dando (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico como un sólido blanquecino (12 mg, 100 %). EM (ESI) 223,2, 225,2 (M-Cl).

EJEMPLO 44

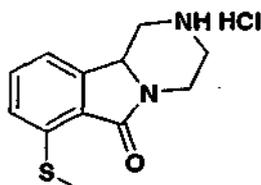
- 30 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico**



- 35 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 de la Etapa A sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 285,3 (M-HCl₂).

EJEMPLO 45

Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metiltio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 40 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 43 sustituyendo ácido 2-clorobenzoico por ácido 2-(metiltio)benzoico en la Etapa A. EM (ESI) 235,2 (M-Cl).

EJEMPLOS 46 Y 47

Preparación de (R)-1,3,4,9a-tetrahidro-2H-9-oxa-2,4a-diaza-antracen-10-ona y (S)-1,3,4,9a-tetrahidro-2H-9-oxa-2,4a-diaza-antracen-10-ona**Etapa A. Preparación de éster t-butílico del ácido [2-(2-hidroxi-benzoilamino)-etil]-carbámico.**

- 5 A una solución agitada de ácido salicílico (2,0 g, 14,5 mmol) y N-(2-aminoetil)carbamato de t-butilo (2,32g, 14,5 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió una solución de 1,3-diciclocarbodiimida (3,29 g, 16,0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó durante 18 h y luego se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 5 %, se secó con MgSO₄, y se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-70 % en hexanos) proporcionando 2,88
- 10 gramos (71 %) del producto como un sólido blanco.

Etapa B. Preparación de N-(2-aminoetil)-2-hidroxibenzamida.

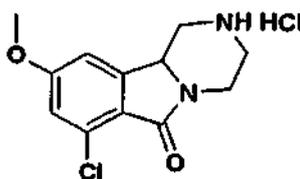
- A una solución agitada de éster t-butílico del ácido [2-(2-hidroxi-benzoilamino)-etil]-carbámico (1,0g, 3,57 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió HCl 2 M (10,71 ml, 21,42 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y luego se concentró a vacío proporcionando un sólido blanco. El sólido se aclaró con Et₂O y se disolvió en 20 ml de MeOH. A la solución se
- 15 añadió resina DiaionWaz21 J (5 g, Supelco). La solución se agitó durante 30 min y luego se filtró. El filtrado se concentró a vacío proporcionando 629 mg (98 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI): 181 (M+H).

Etapa C. Preparación de N-[2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-etil]-2-hidroxi-benzamida.

- A una solución de N-(2-aminoetil)-2-hidroxibenzamida (332 mg, 1,85 mmol), dimetoxiacetaldehído (0,475 ml, 1,85 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (588 mg, 2,80 mmol). La mezcla resultante se agitó
- 20 durante la noche, luego se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con 10 ml de agua y luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío proporcionando 441 mg (97 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 269 (M+H).

Etapa D. Preparación de (6)-1,3,4,9a-tetrahidro-2H-9-oxa-2,4a-diaza-antracen-10-ona.

- A una solución agitada de N-[2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-etil]-2-hidroxi benzamida (300 mg, 1,11 mmol) en CHCl₃ (100 ml) se añadió H₂SO₄ conc (2 ml). La reacción se llevó a reflujo durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de solución saturada en hielo de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío
- 25 proporcionando un aceite amarillento. El aceite se purificó entonces por HPLC quiral usando una columna OD con iPrOH al 10 % en heptano proporcionando 50 mg del enantiómero R como un sólido blanco, EM (ESI) 205 (M+H) y 56 mg del enantiómero S como un sólido blanco, EM (ESI) 205 (M+H).
- 30

EJEMPLO 59**Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico****Etapa A. Preparación de ácido 2-cloro-4-metoxibenzoico.**

- A una solución de hidrato del ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico (2,0 g, 12 mmol), yodometano (2,9 ml, 46 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió hidruro sódico (1,9 g, 46 mmol; dispersión al 60 % en aceite mineral) en una porción. Después de agitar la mezcla intensamente durante 16 h, la reacción se inactivó con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó entonces con cloruro de hidrógeno acuoso (6N) dando un precipitado
- 40 blanco. La mezcla se filtró, se lavó con agua, y la torta del filtro se secó en un horno a vacío dando el ácido deseado como un sólido blanquecino (1,4 g, 65 %). EM (ESI) 187,1, 189,1 (M+H).

Etapa B. Preparación de (6)-2-(2,2-dietoxietil)-1-carbonitrilo-1,3-dihidro-4-cloro-6-metoxi-isoindol-3(1H)-ona.

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, Etapa A, sustituyendo el ácido

2-clorobenzoico por ácido 2-cloro-4-metoxibenzoico. EM (ESI) 293,2, 295,1 (M-OEt).

Etapa C. Preparación de (6)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2,2-dietoxietil)-1-(aminometil)-1,3-dihidro-4-cloro-6-metoxi-isoindol-3(1H)-ona.

5 A (6)-2-(2,2-dietoxietil)-1-carbonitrilo-1,3-dihidro-4-cloro-6-metoxi-isoindol-3(1H)-ona (150 mg, 0,45 mmol) en etanol (5 ml) se añadió níquel Raney 2400 (0,1 ml; Aldrich, suspensión en agua). La mezcla se desgasificó y el recipiente de reacción se ajustó a un globo de hidrógeno. Después de 14 h, la mezcla se filtró (con un lavado con agua), se concentró, y el residuo resultante se volvió a disolver en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (150 mg, 0,68 mmol) en una porción. Después de 1,5 h, la reacción se concentró y se purificó por
10 cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo 0-50 % en hexanos) dando el carbamato deseado como un residuo amarillo (193 mg, 97 %). EM (ESI) 443,3, 445,3 (M+H).

Etapa D. Preparación de (6)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

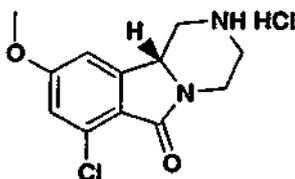
15 A (6)-2-(2,2-dietoxietil)-1-(aminometil)-1,3-dihidro-4-cloro-6-metoxi-isoindol-3(1H)-ona (190 mg, 0,44 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (5 ml, 12N). Después de 5 min, la solución se concentró. El residuo resultante se trató con 1,2-dicloroetano (5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (203 mg, 0,96 mmol). Se añadió metanol (1 ml) para disolver la sal de imina. Después de 14 h, se concentró la reacción, se trató con cloruro de hidrógeno acuoso (2,0 ml, 1N), y se diluyó con tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (190 mg, 0,87 mmol) en una porción, y la mezcla resultante se basificó con carbonato sódico sólido en exceso. Después de agitar la mezcla
20 resultante intensamente durante 1,5 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo (x3), y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en hexanos) dando el producto deseado como un sólido blanco (78 mg, 51 %). EM (ESI) 353,2, 355,2 (M+H).

Etapa E. Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

25 A (6)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (20 mg, 0,06 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml). Después de 15 min, la solución resultante se concentró, se diluyó con agua y se liofilizó dando (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico como un sólido blanquecino (15 mg, 91 %). EM (ESI) 253,1, 255,1 (M-Cl)

EJEMPLO 60

30 **Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

35 Se separó (6)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (55 mg, 0,16 mmol) del Ejemplo 59, Etapa C, por HPLC quiral usando una columna OD con heptano al 80 % con dietilamina al 0,1 % y MeOH:EtOH 1:1 al 20 % con 0,1 % de dietilamina proporcionando 16 mg (29 %) del enantiómero *R* y 17 mg (31 %) del enantiómero *S* como sólidos blancos. EM (ESI) 353,3, 355,3 (M+H).

40 **Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.**

A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (16 mg, 0,05 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado acuoso (1 ml, 12N). Después de 1 min, la solución se concentró, se diluyó con agua y se liofilizó dando un sólido blanco (13 mg, cuant). EM (ESI) 253,2, 255,2 (M-Cl).

EJEMPLO 61

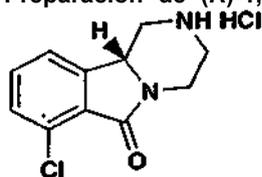
45 **Preparación de -(*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 60, Etapa B, sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 253,2, 255,2 (M-Cl).

EJEMPLO 62.

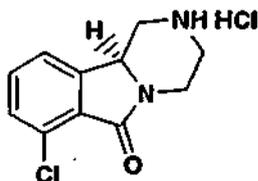
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 60 sustituyendo (6)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por (6)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (Ejemplo 43, Etapa C) en la Etapa A. EM (ESI) 223,2, 225,2 (M-Cl).

EJEMPLO 63

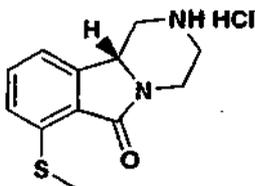
Preparación de (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 223,2, 225,1 (M-Cl).

EJEMPLO 64

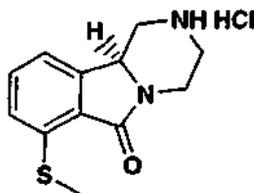
20 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metiltio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 59 y 60 sustituyendo el hidrato del ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico por ácido 2-(metiltio)benzoico en el Ejemplo 59, Etapa A, y (6)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por (6)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metilthio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (Ejemplo 45) en el Ejemplo 60, Etapa A. EM (ESI) 235,2 (M-Cl).

EJEMPLO 65

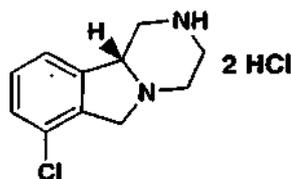
Preparación de (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-tiometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 59 y 61 sustituyendo el hidrato del ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico por ácido 2-(metiltio)benzoico en el Ejemplo 59, Etapa A, y *N*-(t-butoxicarbonyl)-(S)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(t-butoxicarbonyl)-(S)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-tiometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en el Ejemplo 61. EM (ESI) 235,2 (M-Cl).

EJEMPLO 66

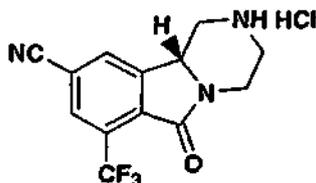
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico



- 10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 de la Etapa A sustituyendo *N*-(t-butoxicarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(t-butoxi-carbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloropirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 209,1,211,2 (M-HCl₂).

EJEMPLO 67

- 15 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-nitrilo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(t-butoxicarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-nitrilo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

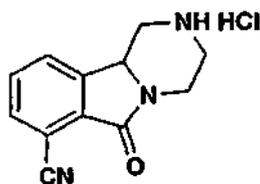
- 20 Se añadió cianuro de cinc (8 mg, 0,07 mmol) a una solución desgasificada de *N*-(t-butoxicarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (Ejemplo 11, Etapa A), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0,007 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se desgasificó de nuevo exponiendo a vacío y argón (x3) de forma alterna y luego se sometió a condiciones de microondas (150 °C, 30 min; 300W). La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y la reacción se lavó con cloruro sódico acuoso saturado al 50 %. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (x2), y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo al 20 % en hexanos) dando el producto deseado como un residuo transparente (21 mg, 81 %). EM (ESI) 382,2 (M+H).

- 30 **Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-nitrilo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.**

Se disolvió *N*-(t-butoxicarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-nitrilo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en éter dietílico (1 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml). Después de 1 h, se concentró la reacción, se diluyó con agua y se liofilizó dando el producto deseado como un sólido en escamas blanquecino (14 mg, 88 %). EM (ESI) 282,2 (M-Cl).

- 35 **EJEMPLO 68**

Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-nitrilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de N-(t-butoxycarbonyl)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-nitrilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

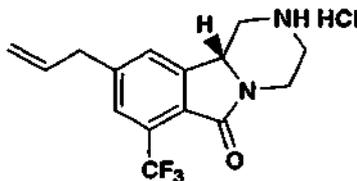
5 A N-(t-butoxycarbonyl)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (25 mg, 0,08 mmol; Ejemplo 43, Etapa C) en un matraz de fondo redondo se añadió cianuro de cinc (5 mg, 0,05 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (1,4 mg, 0,002 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,7 mg, 0,003 mmol). A estos reaccionantes se añadió N,N-dimetilacetamida (1 ml), y la mezcla resultante se desgasificó. La reacción se sometió entonces a condiciones de microondas (130 °C, 30 min; 300W); la reacción se enfrió entonces, y se añadieron más cianuro de cinc (0,05 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,002 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,003 mmol). La reacción se sometió de nuevo a condiciones de microondas (160 °C, 60 min; 300W). La mezcla negra resultante se sometió entonces a condiciones de microondas una vez más (220 °C, 60 min; 300W) antes de diluirse con tetrahidrofurano (2 ml) y se trató con exceso de dicarbonato de di-terc-butilo. Después de 1 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con hidróxido amónico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo al 30-50 % en hexanos) dando el producto deseado como un residuo transparente (7 mg, 29 %). EM (ESI) 314,3 (M+H).

Etapa B. Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-nitrilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

20 Se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml) a N-(t-butoxycarbonyl)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-nitrilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (7 mg, 0,02 mmol). Después de 1 min, la solución se concentró, se diluyó con agua y se liofilizó hasta un residuo blanco (1,0 mg, 18 %). EM (ESI) 214,3 (M-Cl).

EJEMPLO 69

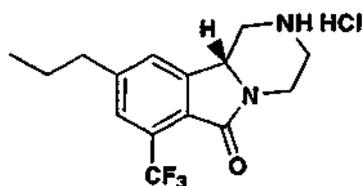
25 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 29, Etapas A-B, sustituyendo 2-(tributylestanil) furano por aliltributylestaño en la Etapa A. EM (ESI) 297,3 (M-Cl).

EJEMPLO 70

30 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(propil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

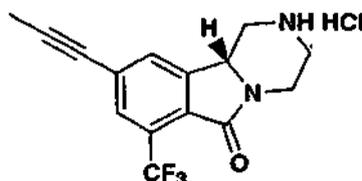


Etapa A. Preparación de N-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-propil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

35 Una mezcla de N-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (27 mg, 0,07 mmol) y paladio sobre carbón (10 mg, 10 % en peso; Aldrich) en metanol (1 ml) se sometió a 1 atmósfera de hidrógeno durante 50 min. La reacción se filtró entonces, se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo al 30 % en hexanos) dando el producto deseado como un residuo transparente (25 mg, 91 %). EM (ESI) 399,4 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-propil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

5 A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-propil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (25 mg, 0,06 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml). Después de 5 min, la solución se concentró, se diluyó con agua y se liofilizó dando el producto deseado como un sólido blanquecino (19 mg, 89 %). EM (ESI) 299,3 (M-Cl).

EJEMPLO 71**Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(1-propinil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 29, Etapas A-B, sustituyendo 2-(tributylestannil)furano por tributil(1-propinil)estaño en la Etapa A. EM (ESI) 297,3 (M-Cl).

EJEMPLO 72**Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

15 **Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

20 A una solución de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (1,7 g, 0,008 mmol) preparada de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas A-D, sustituyendo el ácido 2-trifluorometoxibenzoico por ácido 2-metoxibenzoico en la Etapa A, en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,5 g, 0,012 mmol). Después de 2 h, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (50-100 % acetato de etilo en hexanos) dando el producto deseado como un sólido blanco (2,4 g, cuant). EM (ESI) 319,3 (M+H).

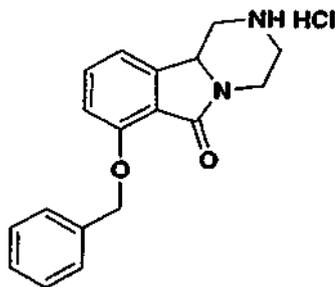
Etapa B. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

25 A una solución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (100 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (3 ml) a -78 °C se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,79 ml, 0,79 mmol; 1,0M en CH₂Cl₂). Después de 5 min, la reacción se calentó hasta 0 °C y se añadieron otros 0,2 ml de tribromuro de boro (1,0 M en CH₂Cl₂). Después de 2 h, se volvió a enfriar la mezcla amarilla hasta -78 °C y se inactivó con agua. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla se concentró entonces, se inactivó de nuevo con cloruro de hidrógeno acuoso (3M), y la solución amarilla resultante se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (1 ml). Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (69 mg, 0,31 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo al 20 % en hexanos) dando el producto deseado como un sólido blanquecino (86 mg, 90 %). EM (ESI) 305,3 (M+H).

Etapa C. Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

40 A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (24 mg, 0,08 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml). Después de 5 min, la solución se concentró, se diluyó con agua y se liofilizó dando el producto deseado como un sólido blanquecino (8 mg, 42 %). EM (ESI) 205,2 (M-Cl).

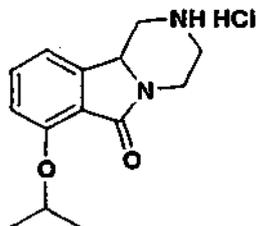
EJEMPLO 73

Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-benciloxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**Etapa A. Preparación de N-(t-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-benciloxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

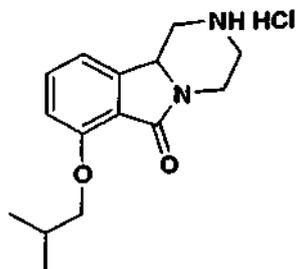
- 5 A una solución de N-(t-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (30 mg, 0,10 mmol) del Ejemplo 72, Etapa B, en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió bromuro de bencilo (0,017 ml, 0,15 mmol) y carbonato potásico (41 mg, 0,29 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C. Después de 4 h la
 10 reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado al 50 %, y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial (acetato de etilo al 30 % en hexanos) dando el producto deseado como un residuo transparente (31 mg, 80 %). EM (ESI) 395,4 (M+H).

Etapa B. Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-benciloxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

- 15 A N-(t-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-benciloxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (31 mg, 0,08 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml). Después de 5 min, la solución se concentró, se trató con cloruro amónico acuoso saturado y se volvió a concentrar. La mezcla resultante se purificó por cromatografía radial (metanol al 8 % en diclorometano que contiene 2 % de hidróxido amónico) dando
 20 (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-benciloxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona. Este material se trató con cloruro de hidrógeno acuoso (1N), se concentró, se diluyó con agua y se liofilizó dando el producto deseado como un sólido blanquecino (19 mg, 72 %). EM (ESI) 295,3 (M-Cl).

EJEMPLO 74**Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-isopropoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

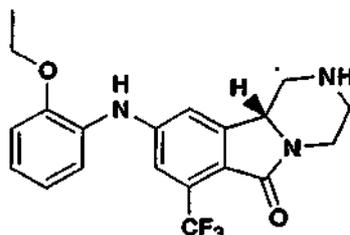
- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Etapas A-B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 2-yodopropano en la Etapa A. EM (ESI) 247,3 (M-Cl).

EJEMPLO 75**Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-(2-metilpropiloxi)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Etapas A-B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 1-yodo-2-metilpropano en la Etapa A. EM (ESI) 261,3 (M-CI).

EJEMPLO 76

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-etoxifenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona

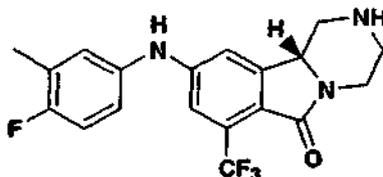


5

Una solución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12 mg, 13 mmol) y 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (12,0 mg, 40 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se desgasificó con argón durante 15 min a temperatura ambiente, a continuación se añadió *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (93 mg, 0,21 mmol). Tras desgasificar de nuevo, se añadieron 2-etoxianilina (88 mg, 0,64 mmol) y *tert*-butoxido sódico (61 mg, 0,64 mmol). La mezcla se desgasificó una vez más y luego se sometió a condiciones de microondas (150 W, 150 °C) durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla bicapa de tierra de diatomeas y gel de sílice usando hexanos/EtOAc 1:1 (500 ml) para lavar la almohadilla. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, Et₂O al 5-60 %/hexanos) proporcionando el oxoisoindol unido por N correspondiente (55 mg) con un rendimiento del 52 %. Se trató una solución del oxoisoindol protegido con Boc en CH₂Cl₂ (10 ml) a -10 °C con TFA (3 ml) y se agitó durante 3 horas. Después de concentrar a vacío, el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 75 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [gel de sílice, 5-33 % (CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado) 80:18:2/CH₂Cl₂] y trituración con CH₂Cl₂/Et₂O/hexanos proporcionando el producto deseado (24 mg, 63 %) como un sólido blanco. EM (APCI) 392 (M+H).

10
15
20**EJEMPLO 77**

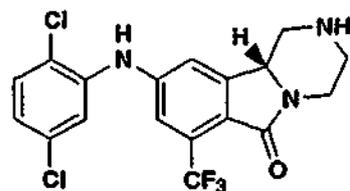
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-fluoro-3-metilfenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 76 sustituyendo la 2-etoxianilina por 4-fluoro-2-metil-anilina. EM (APCI) 380 (M+H).

EJEMPLO 78

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2,5-diclorofenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



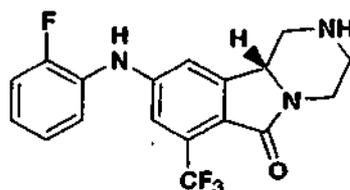
30

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 76 sustituyendo la 2-etoxianilina por 2,5-dicloroanilina. EM (APCI) 416 (M+H).

EJEMPLO 79

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-fluorofenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona

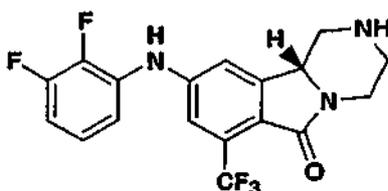
35



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 76 sustituyendo la 2-etoxianilina por 2-fluoroanilina. EM (APCI) 366 (M+H).

EJEMPLO 80

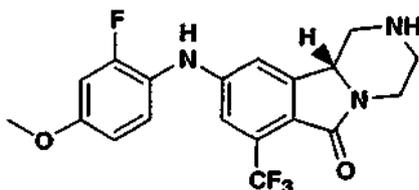
- 5 Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2,3-difluorofenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 76 sustituyendo la 2-etoxianilina por 2,3-difluoroanilina. EM (APCI) 384 (M+H).

10 EJEMPLO 81

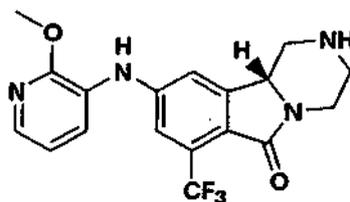
- Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-fluoro-4-metoxifenil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 76 sustituyendo la 2-etoxianilina por 2-fluoro-4-metoxianilina. EM (APCI) 396 (M+H).

EJEMPLO 82

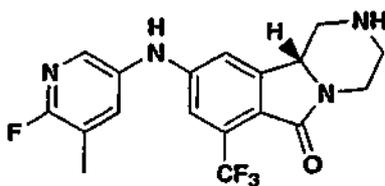
- Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metoxi-3-piridinil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



- 20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 76 sustituyendo la 2-etoxianilina por 3-amino-2-metoxipiridina. EM (APCI) 379 (M+H).

EJEMPLO 83

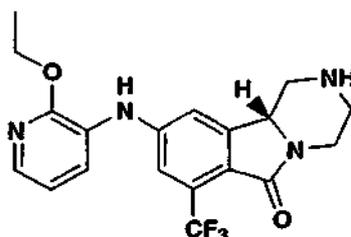
- Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(4-fluoro-5-metil-3-piridinil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 76 sustituyendo la 2-etoxianilina por 5-amino-2-fluoro-3-metilpiridina en la Etapa A. EM (APCI) 381 (M+H).

EJEMPLO 84

- 5 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-etoxi-3-piridinil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona**



Etapa A. Preparación de N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

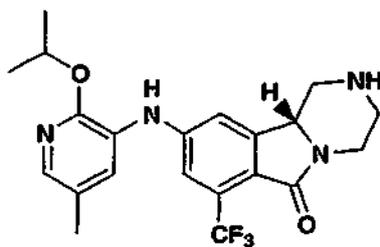
- 10 Una solución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (14 mg, 15 mmol) y 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (14,0 mg, 46 mmol) en tolueno anhidro (5,5 ml) se desgasificó con argón durante 15 min a temperatura ambiente, a continuación se añadió N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (110 mg, 0,25 mmol). Tras desgasificar de nuevo, se añadieron benzofenonaimina (0,14 mg, 0,75 mmol) y *tert*-butóxido sódico (73 mg, 0,75 mmol). La mezcla se desgasificó una vez más y luego se sometió a condiciones de microondas (150 W, 150 °C) durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se añadió acetato sódico (95 mg, 1,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina de (150 mg, 1,8 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se añadieron cantidades adicionales de acetato sódico (95 mg, 1,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (150 mg, 1,8 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. La solución se concentró a vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y NaOH 1 N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 75 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 5-33 % /hexanos) proporcionando el producto (47 mg) con un rendimiento del 50 %. EM (APCI) 372 (M+H).

- 25 **Etapa B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-etoxi-3-piridinil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

- Se desgasificó con argón durante 15 min a temperatura ambiente una solución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12 mg, 13 mmol) y 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (12,0 mg, 40 mmol) en tolueno anhidro (5 ml), a continuación se añadió 3-bromo-2-etoxipiridina (33 mg, 0,16 mmol). Tras desgasificar de nuevo, se añadieron N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (66 mg, 0,18 mmol) y *tert*-butóxido sódico (26 mg, 0,27 mmol). La mezcla se desgasificó una vez más y luego se sometió a condiciones de microondas (150 W, 150 °C) durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, Et₂O al 5-60 %/hexanos) proporcionando el oxoisoindol unido por N correspondiente (35 mg) con un 44 % de rendimiento. Se trató una solución del oxoisoindol protegido con Boc en CH₂Cl₂ (10 ml) a -10 °C con TFA (3 ml) y se agitó durante 2,5 h. Tras concentrar a vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Varian Dynamax C18, CH₃CN/H₂O al 10-100 % con TFA al 0,05 %) seguido por trituración de las fracciones reunidas con CH₂Cl₂/Et₂O/ hexanos proporcionando el producto (9 mg, 25 %) como un sólido amarillo: EM (APCI) 393 (M+H).

40 EJEMPLO 85

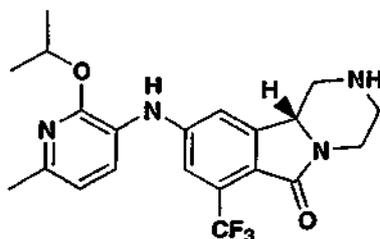
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-isopropoxi-5-metil-3-piridinil)amino-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 84 sustituyendo la 3-bromo-2-etoxipiridina por 3-bromo-2-isopropoxi-5-metilpiridina en la Etapa B. EM (APCI) 421 (M+H).

EJEMPLO 86

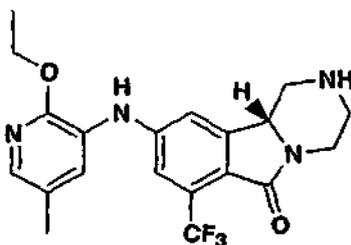
- 5 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-isopropoxi-4-metil-3-piridinil)amino-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 84 sustituyendo la 3-bromo-2-etoxipiridina por 3-bromo-2-isopropoxi-4-metilpiridina en la Etapa B. EM (APCI) 421 (M+H).

10 EJEMPLO 87

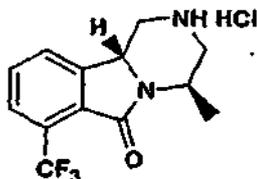
- Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-etoxi-5-metil-3-piridinil)amino-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 84 sustituyendo la 3-bromo-2-etoxipiridina por 3-bromo-2-etoxi-5-metil-piridina en la Etapa B. EM (APCI) 421 (M+H).

EJEMPLO 88

- Preparación de (4*R*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 20 Etapa A. Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-(1-ciano-3-oxo-4-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico.

- 25 A una solución agitada de 3-hidroxi-7-trifluorometil-3H-isobenzofuran-1-ona (436 mg, 2 mmol) y acetato sódico (164 mg, 2 mmol) en etanol (6 ml) y ácido acético (2 ml) se añadió clorhidrato de 2-aminopropanoato de *R*-terc-butilo (363 mg, 2 mmol) y cianuro sódico (98 mg, 2 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se concentró a vacío hasta un sólido amarillo. El sólido se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se

concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía radial (gel de sílice, hexanos:EtOAc 3:1) dando 390 mg del producto deseado como un aceite amarillo pálido. EM (ESI) 355 (M+H).

Etapa B. Preparación ácido 2-(1-aminometil-3-oxo-4-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico, sal del ácido clorhídrico.

5 A una solución desgasificada y agitada de éster terc-butílico del ácido 2-(1-ciano-3-oxo-4-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (390 mg, 1,1 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (20 mg) en metanol (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) 80 psi de hidrógeno. La reacción se agitó durante 4 h y luego se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 352 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 303 (M-Cl).

10 **Etapa C. Preparación de (4R,10bS)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-3-oxo-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y (4R,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-3-oxo-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona**

15 A una solución agitada de 2-(1-aminometil-3-oxo-4-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico, sal del ácido clorhídrico (185 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (268 mg, 2,65 mmol) en DMF seco (10 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidinil)-fosfonio (354 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y luego se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía radial (gel de sílice, EtOAc) dando 84 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 285 (M+H).

20 **Etapa D. Preparación de N-(t-butoxicarbonil)-(4R,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

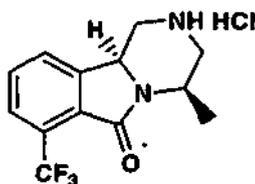
A una solución agitada de (4R,10bS)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-3-oxo-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y (4R,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-3-oxo-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (84 mg, 0,3 mmol) en THF seco (3 ml) se añadió borano 1 M en THF (1,5 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 16 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y se calentó hasta reflujo durante 1 h. La reacción se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en THF y se basificó con NaOH acuoso 1 M. La reacción se trató entonces con dicarbonato de di-terc-butilo (87 mg, 0,4 mmol) durante 3 h. La reacción se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite incoloro. El aceite se purificó por cromatografía radial (gel de sílice, hexanos:EtOAc 7:1) dando 32 mg del producto deseado como un sólido blanco y 32 mg de N-(t-butoxicarbonil)-(4R,10bS)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona como un aceite incoloro. EM (ESI) 371 (M+H).

Etapa E. Preparación de (4R,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

35 A una solución agitada de N-(t-butoxicarbonil)-(4R,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (30 mg, 0,08 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 21 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 271 (M-Cl).

EJEMPLO 89

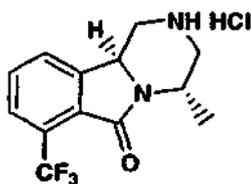
40 **Preparación de (4R,10bS)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



45 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo por N-(t-butoxicarbonil)-(4R,10bS)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa E. EM (ESI) 271 (M-Cl).

EJEMPLO 90

Preparación de (4S,10bS)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

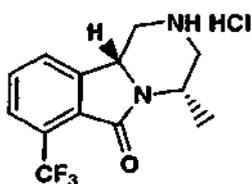


Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo 2-aminopropanoato de R-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico por 2-aminopropanoato de S-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico en la Etapa A. EM (ESI) 271 (M-Cl).

5 EJEMPLO 91

Preparación de (4S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahydro-4-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

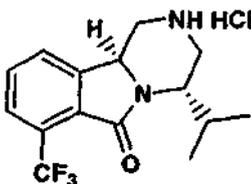
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo 2-aminopropanoato de R-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico por 2-aminopropanoato de S-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico en la Etapa A. EM (ESI) 271 (M-Cl).



EJEMPLO 92

Preparación de (4S,10bS)-1,3,4,10b-tetrahydro-4-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

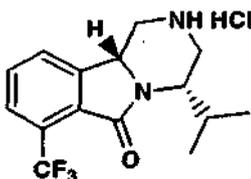
15



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo 2-aminopropanoato de R-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico por 2-amino-3-metilbutanoato de S-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico en la Etapa A. EM (ESI) 299 (M-Cl).

EJEMPLO 93

20 **Preparación de (4S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahydro-4-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

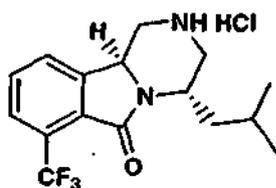


25

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo 2-aminopropanoato de R-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico por 2-amino-3-metilbutanoato de S-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico en la Etapa A. EM (ESI) 299 (M-Cl).

EJEMPLO 94

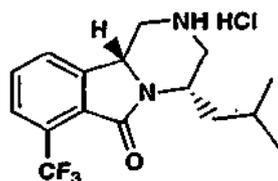
Preparación de (4S,10bS)-1,3,4,10b-tetrahydro-4-(2-metilpropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo 2-aminopropanoato de R-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico por 2-amino-4-metilbutanoato de S-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico en la Etapa A. EM (ESI) 313 (M-Cl).

5 EJEMPLO 95

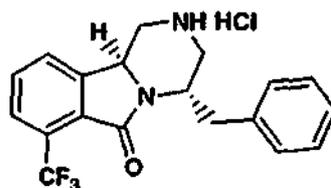
Preparación de (4S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahydro-4-(2-metilpropil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo 2-aminopropanoato de R-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico por 2-amino-4-metilbutanoato de S-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico la Etapa A. EM (ESI) 313 (M-Cl).

EJEMPLO 96

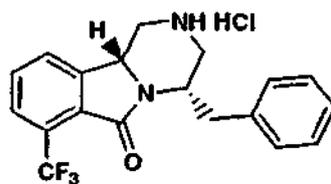
Preparación de (4S,10bS)-1,3,4,10b-tetrahydro-4-(fenilmetil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo 2-aminopropanoato de R-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico por 2-amino-3-fenilpropanoato de S-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico en la Etapa A. EM (ESI) 347 (M-Cl).

EJEMPLO 97

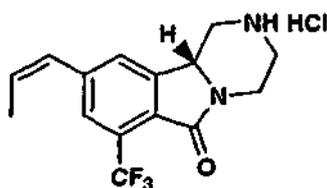
20 Preparación de (4S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahydro-4-(fenilmetil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 sustituyendo 2-aminopropanoato de R-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico por 2-amino-3-fenilpropanoato de S-terc-butilo, sal del ácido clorhídrico en la Etapa A. EM (ESI) 347 (M-Cl).

EJEMPLO 98

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(cis-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol,6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(*cis*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

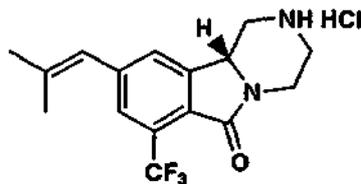
5 A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (54 mg, 0,12 mmol) en DME (1,2 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,7 mg, 0,0015 mmol). Después de 15 min., se añadieron ácido *cis*-1-propenilborónico (31 mg, 0,37 mmol), carbonato potásico (17 mg, 0,12 mmol) y agua (0,3 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en hexanos) dando 42 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 397 (M+H).

Etapa B. Preparación de *(R)*-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(*cis*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

15 A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(*cis*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (40 mg, 0,1 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 24 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 297 (M-Cl).

EJEMPLO 99

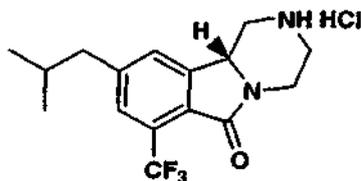
20 **Preparación de *(R)*-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 98 sustituyendo el ácido *cis*-1-propenilborónico por ácido 2-metil-propenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 311 (M-Cl).

EJEMPLO 100

Preparación de *(R)*-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilpropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



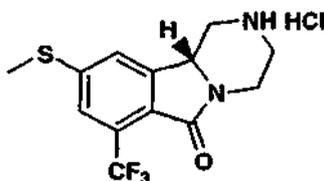
30 **Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilpropil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.**

A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (60 mg, 0,15 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (5 mg) en MeOH (2 ml) se añadió hidrógeno (1 atm). Después de 2 h, la reacción se filtró y el sólido se lavó con metanol. Las fases orgánicas se reunieron y se concentró a vacío hasta un aceite incoloro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en hexanos) dando 28 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 413 (M+H).

Etapa B. Preparación de *(R)*-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilpropil)-7-trifluorometil-pirazino

[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

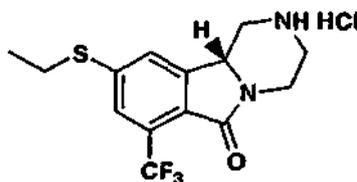
A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilpropil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (25 mg, 0,06 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 16 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 313 (M-Cl).

EJEMPLO 101**Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metiltio-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico****10 Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metiltio-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

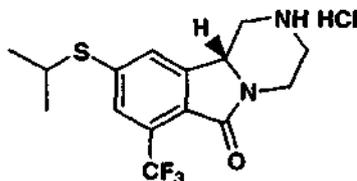
A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (56 mg, 0,13 mmol) en DMF seco (1 ml) a 60 °C se añadió metanotiolato sódico (9,9 mg, 0,14 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 30 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaOH ac. 1M y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-33 % en hexanos) dando 34 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 403 (M+H).

20 Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metiltio-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metiltio-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (34 mg, 0,08 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó proporcionando 21 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 303 (M-Cl).

25 EJEMPLO 102**Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etiltio-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

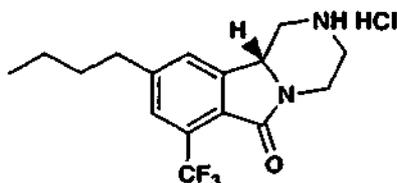
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 101 sustituyendo metanotiolato sódico por etanotiolato sódico en la Etapa A. EM (ESI) 317 (M-Cl).

EJEMPLO 103**Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropiltio-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 101 sustituyendo metanotiolato sódico por 2-propanotiolato sódico en la Etapa A. EM (ESI) 331 (M-Cl).

EJEMPLO 104

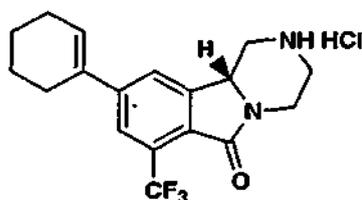
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-butil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 98 sustituyendo ácido cis-1-propenilborónico por ácido butilborónico y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) por complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano en la Etapa A. EM (ESI) 313 (M-Cl).

EJEMPLO 105

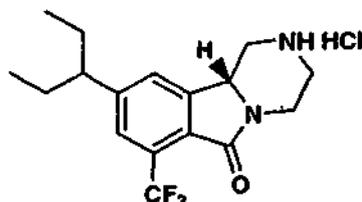
- 10 Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(1-ciclohexenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 104 sustituyendo el ácido butilborónico por ácido 2-(1-ciclohexenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM (ESI) 337 (M-Cl).

EJEMPLO 106

- 15 Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(3-pentil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(3-pentil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

- 20 A una solución desgasificada y agitada de N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (66 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (105 mg, 0,76 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano (12 mg, 0,015 mmol). Después de 15 min., se añadió una solución 0,5 M en de bromuro de 3-propenilcinc (0,45 ml, 0,9 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 15 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaOH
- 25 ac. 1M y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite negro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en hexanos) dando 36 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 427 (M+H).

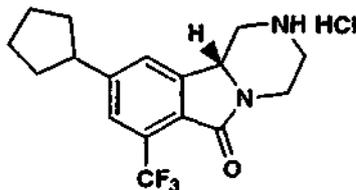
Etapa B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(3-pentil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

- 30 A una solución agitada de N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(3-pentil)-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (35 mg, 0,08 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 25 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 327 (M-Cl).

EJEMPLO 107

- 35 Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopentil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del

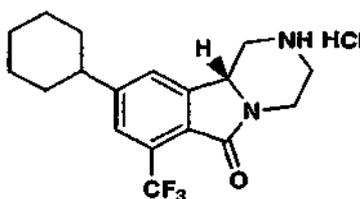
ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 106 sustituyendo el bromuro de 3-propenilcinc por bromuro de ciclopentilcinc en la Etapa A. EM (ESI) 325 (M-Cl).

5 EJEMPLO 108

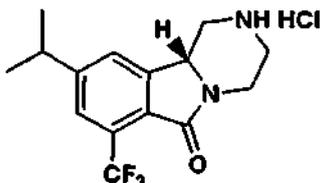
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(1-ciclohexil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 100 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(1-ciclohexenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 339 (M-Cl).

EJEMPLO 109

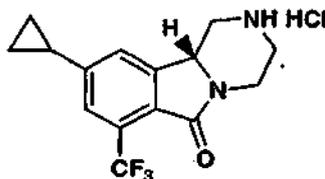
- 15 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 98 sustituyendo el ácido *cis*-1-propenilborónico por ácido isopropilborónico en la Etapa A seguido por los procedimientos descritos en el Ejemplo 100. EM (ESI) 299 (M-Cl).

20 EJEMPLO 110

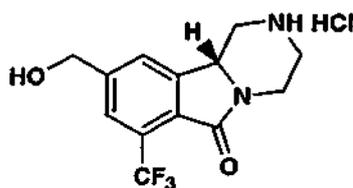
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 104 sustituyendo el ácido butilborónico por 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM (ESI) 297 (M-Cl).

EJEMPLO 111

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroximetil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-hidroxi-metil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

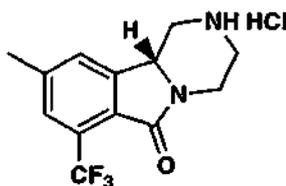
5 En una solución agitada de *N*-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(*cis*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (182 mg, 0,46 mmol) en MeOH (5,0 ml) a -78 °C se burbujeó ozono durante 5 min. hasta que la reacción viró a color azul claro. Después de 5 min., se añadió borohidruro sódico (23 mg, 0,6 mmol). La reacción se agitó durante 1 hr y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío hasta un sólido blanco y luego se disolvió en HCl ac. 1M. Después de 15min, la reacción se diluyó con EtOAc, se basificó con NaHCO₃, y se trató con dicarbonato de di-*n*-butilo (125 mg, 0,58 mmol). Después de 1 h, la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite incoloro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en hexanos) dando 141 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 387 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-hidroxi-metil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

15 A una solución agitada de *N*-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-hidroxi-metil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (14 mg, 0,04 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 10 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 287 (M-Cl).

EJEMPLO 112

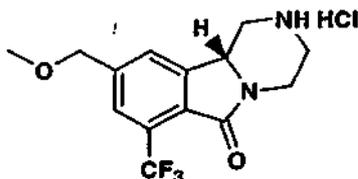
20 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 100 sustituyendo *N*-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-metil-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)ona por *N*-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-hidroxi-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 271 (M-Cl).

EJEMPLO 113

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-metoxi-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



30 **Etapa A. Preparación de *N*-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-metoxi-metil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

35 A una solución agitada de *N*-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-hidroxi-metil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (30 mg, 0,08 mmol) y esponja de protones (26 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl seco (1,0 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (11,5 mg, 0,08 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas y a continuación se inactivó con HCl ac. 1M. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite rosa. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-40 % en hexanos) proporcionando 13 mg del producto deseado como un aceite

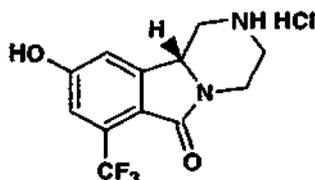
incoloro. EM (ESI) 401 (M+H).

Etapla B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoximetil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

5 A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoximetil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (12 mg, 0,03 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 10 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 301 (M-Cl).

EJEMPLO 114

10 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



Etapla A. Preparación de N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

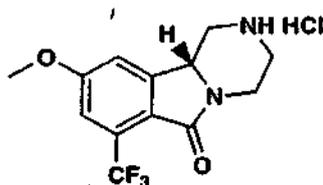
15 A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (435 mg, 1,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (279 mg, 1,1 mmol), y acetato potásico (294 mg, 3,0 mmol) en DMF seco (5,0 ml) se añadió acetato de paladio(II) (6,7 mg, 0,03 mmol). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se disolvió en THF (5 ml) y ácido acético (0,05 ml) y se trató con peróxido de hidrógeno (0,25 ml). La reacción se agitó durante 15 min y a continuación se inactivó con NaHSO₃ acuoso saturado. La reacción se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-70 % en hexanos) dando 347 mg del producto deseado como un sólido amarillo pálido. EM (ESI) 373 (M+H).

25 **Etapla B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.**

A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (14 mg, 0,04 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 10 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 273 (M-Cl).

30 **EJEMPLO 115**

Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



35 **Etapla A. Preparación de N-(t-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

40 A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (58 mg, 0,16 mmol), y carbonato potásico (33 mg, 0,24 mmol) en DMF seco (1,0 ml) se añadió yoduro de metilo (24 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y a continuación se inactivó con salmuera. La reacción se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en hexanos) dando 41 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 387 (M+H).

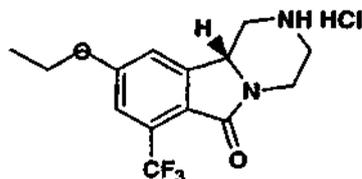
Etapla B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona,

sal del ácido clorhídrico.

- 5 A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometil-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (40 mg, 0,1 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 10 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 287 (M-Cl).

EJEMPLO 116

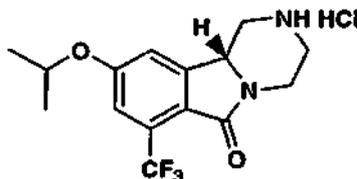
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo el yoduro de metilo por yoduro de etilo en la Etapa A. EM (ESI) 301 (M-Cl).

EJEMPLO 117

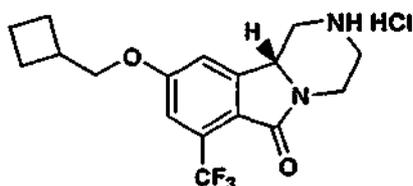
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo el yoduro de metilo por yoduro de isopropilo en la Etapa A. EM (ESI) 315 (M-Cl).

EJEMPLO 118

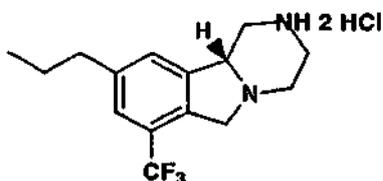
- 20 **Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclobutilmetoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo el yoduro de metilo por yoduro de ciclobutilmetilo en la Etapa A. EM (ESI) 341 (M-Cl).

EJEMPLO 119

- 25 **Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-propoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico**

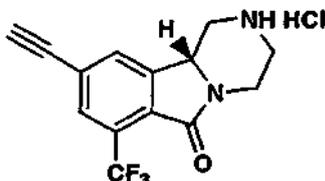


Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por

N-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 315 (M-HCl₂).

EJEMPLO 120

5 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etinil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etinil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona.

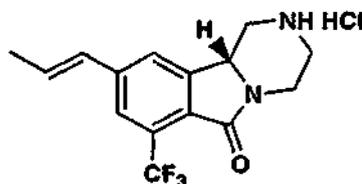
10 A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-trimetilsililetinil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 29 sustituyendo 2-(tributylestannil)furano por tributil(trimetilsililetinil)estaño (44 mg, 0,1 mmol en MeOH (1,0 ml) se añadió carbonato potásico (13 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y a continuación se inactivó con salmuera. La reacción se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía radial (gel de sílice, EtOAc al 30 % en hexanos) dando 27 mg del producto deseado como un aceite amarillo pálido. EM (ESI) 381 (M+H).

Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etinil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

20 A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etinil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona (27 mg, 0,8 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 22 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 281 (M-Cl).

EJEMPLO 121

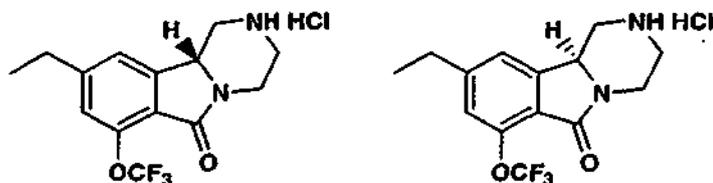
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(*trans*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 98 sustituyendo ácido *cis*-1-propenilborónico por ácido *trans*-1-propenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 297 (M-Cl).

EJEMPLOS 122 Y 123

30 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N,N*-dietil-4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzamida.

35 A una solución agitada de 4-bromo-1-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno (11600 mg, 32 mmol) en THF seco (300 ml) a -78 °C bajo Ar se añadió 2,5M *n*-butil litio en hexanos (25 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 1,5 h y a continuación se inactivó con hielo seco picado. La reacción se agitó durante 30 min y luego se calentó lentamente

hasta temperatura ambiente. La reacción se repartió entre ácido clorhídrico 1 M en salmuera EtOAc. Las fases orgánicas se separaron, se lavó con NaHSO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ seco (300 ml) con DMF seco (0,2 ml) y luego se trató con cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂ (32 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 4 h y luego se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ seco (300 ml) y luego se trató con dietilamina (5767 mg, 79 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 48 h y luego se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc:hexanos, 1:2) proporcionando 8500 mg del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 341 (M+H).

Etapa B. Preparación de *N,N*-dietil-4-etenil-2-(trifluorometoxi)benzamida.

A una solución desgasificada y agitada de *N,N*-dietil-4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzamida (2373 mg, 7 mmol) en THF (40 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (97 mg, 0,08 mmol). Después de 15 min., se añadieron carbonato potásico (2898 mg, 21 mmol), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (2663 mg, 7 mmol) y agua (8 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) dando 1783 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 288 (M+H).

Etapa C. Preparación de *N,N*-dietil-4-etil-2-(trifluorometoxi)benzamida.

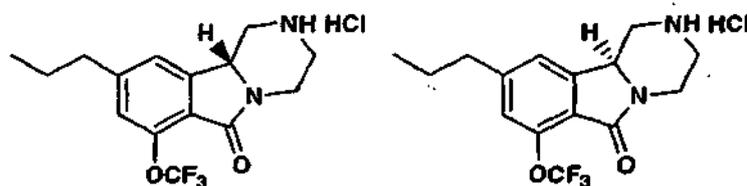
A una solución desgasificada y agitada de *N,N*-dietil-4-etenil-2-(trifluorometoxi)benzamida (1783 mg, 6,2 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (50 mg) en MeOH (30 ml) se añadió hidrógeno (1 atm). La reacción se agitó durante 1 h y luego se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta un aceite incoloro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ EtOAc al 0-50 % en hexanos) dando 1489 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 290 (M+H).

Etapa D. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas B-D sustituyendo *N,N*-dietil-2-(trifluorometoxi)benzamida por *N,N*-dietil-4-etil-2-(trifluorometoxi)benzamida en la Etapa B. Seguido por la separación de enantiómeros por los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 modificando MeOH:EtOH 1:1 al 20 % por MeOH:EtOH 1:1 al 35 %. EM (ESI) 301 (M-CI).

30 EJEMPLOS 124 Y 125

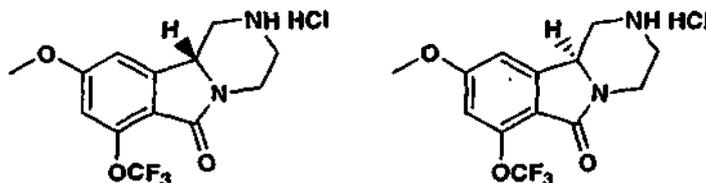
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-propil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-propil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(-7H)-ona, sal del ácido clorhídrico



35 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 122 sustituyendo complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina por ácido cis-1-propenilborónico en la Etapa B. EM (ESI) 315 (M-CI).

EJEMPLOS 126 Y 127

40 **Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2I3)-ona, sal del ácido clorhídrico**



Etapa A. Preparación de *N,N*-dietil-4-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzamida.

A una solución desgasificada y agitada de *N,N*-dietil-4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzamida (2768 mg, 8,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (2281 mg, 9,0 mmol) y acetato potásico (2402 mg, 24,5 mmol) en DMF seco (60 ml) se añadió acetato de paladio(II) (55 mg, 0,25 mmol). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X 75 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se disolvió en THF (40 ml) y ácido acético (2,0 ml) y se trató con peróxido de hidrógeno (8 ml). La reacción se agitó durante 15 min y a continuación se inactivó con NaHSO₃ acuoso saturado. La reacción se extrajo con EtOAc (3 X 40 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-70 % en hexanos) dando 1876 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 278 (M+H).

Etapas B. Preparación de *N,N*-dietil-4-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi-2-(trifluorometoxi)benzamida.

A una solución agitada de *N,N*-dietil-4-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzamida (1876 mg, 6,8 mmol) y diisopropiletilamina (1747 mg, 13,5 mmol) en DMF seco (60 ml) se añadió cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (1123 mg, 7,5 mmol). La reacción se agitó durante 16 h y a continuación se inactivó con HCl 1M. La reacción se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-40 % en hexanos) dando 1941 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 392 (M+H).

Etapas C. Preparación de *N,N*-dietil-6-carboxaldehído-4-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzamida.

A una solución agitada de *N,N*-dietil-4-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi-2-(trifluorometoxi)benzamida (915 mg, 2,3 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (433 mg, 2,9 mmol) en THF seco (6 ml) a -78 °C bajo Ar se añadió *s*-butil litio 1,1 M en hexanos (2,66 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 30 min y luego se añadió DMF (0,55 ml). La reacción se agitó durante 15 min y a continuación se inactivó con metanol (1 ml). Después de 10 min, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió NaOH 1M. Después de 15 min, la reacción se acidificó con 1M HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-60 % en hexanos) proporcionando 668 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 306 (M+H).

Etapas D. Preparación de *N,N*-dietil-6-carboxaldehído-4-metoxi-2-(trifluorometoxi)benzamida.

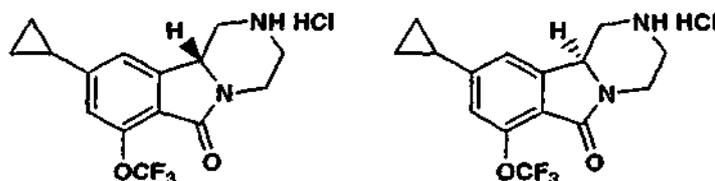
A una solución agitada de *N,N*-dietil-6-carboxaldehído-4-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzamida (650 mg, 2,1 mmol) y carbonato potásico (552 mg, 4 mmol) en DMF seco (20 ml) se añadió yodometano (378 mg, 2,66 mmol). La reacción se agitó durante 16 h y a continuación se inactivó con agua. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-60 % en hexanos) proporcionando 675 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 320 (M+H).

Etapas E. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C-D sustituyendo *N,N*-dietil-6-carboxaldehído-2-(trifluorometoxi)benzamida por *N,N*-dietil-6-carboxaldehído-4-metoxi-2-(trifluorometoxi) benzamida en la Etapa C. Seguido por la separación de enantiómeros por los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 modificando MeOH:EtOH 1:1 al 20 % por MeOH:EtOH 1:1 al 35 %. EM (ESI) 303 (M-Cl).

EJEMPLOS 128 Y 129

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapas A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (201 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) a -78 °C bajo Ar se añadió tribromuro de boro 1M

en CH₂Cl₂ (1,75 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se llevó a reflujo durante 24 h y a continuación se inactivó con agua. La reacción se agitó durante 30 min y luego se concentró a vacío hasta un sólido pardo. El sólido se trató con HCl 6M. Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío hasta un sólido pardo. El sólido se repartió entre agua y EtOAc, se basificó con bicarbonato sódico, y se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (109 mg, 0,5 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío hasta un sólido pardo. El sólido se purificó triturando con cloroformo, proporcionando 103 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 389 (M+H).

Etapa B. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-trifluorometilsulfonyloxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) y 2,6-lutidina (139 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (109 mg, 0,39 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y a continuación se inactivó con metanol. La reacción se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 101 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 521 (M+H).

Etapa C. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

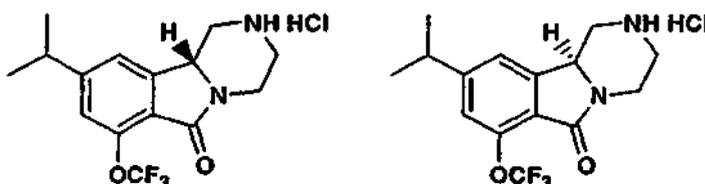
A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-trifluorometilsulfonyloxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (100 mg, 0,19 mmol), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (101 mg, 0,6 mmol) y carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol) en DME (2 ml) bajo Ar se añadió complejo de dicloruro de bis (difenilfosfina)ferroceno paladio(II) y diclorometano (5 mg, 0,006 mmol) y agua (0,2 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaOH 1M y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 70 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 413 (M+H).

Etapa D. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Los compuestos se separaron por HPLC quiral usando una columna OD con heptano al 65 % con dietilamina al 0,1 % y MeOH:EtOH 1:1 al 35 % con dietilamina al 0,1 % proporcionando 25 mg del enantiómero R y 24 mg del enantiómero S como sólidos blancos. Los sólidos se disolvieron individualmente en éter seco (1 ml) y se trataron con ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó proporcionando 20 mg del enantiómero R y 20 mg del enantiómero S como sólidos blancos. EM (ESI) 313 (M-Cl).

EJEMPLOS 130 Y 131

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropenil-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-trifluorometilsulfonyloxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (111 mg, 0,21 mmol), ácido isopropenilborónico (55 mg, 0,64 mmol), y carbonato potásico (145 mg, 1,1 mmol) en DME (2 ml) bajo Ar se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (7 mg, 0,006 mmol) y agua (0,2 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaOH 1M y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 68 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 413 (M+H).

Etapa B. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

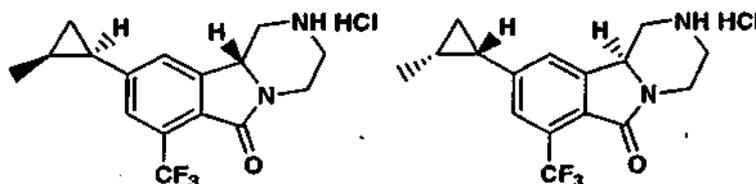
5 A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (67 mg, 0,16 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (5 mg) en MeOH (3 ml) se añadió hidrógeno (1 atm). La reacción se agitó durante 2 h y luego se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta un aceite incoloro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 67 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 415 (M+H).

Etapa C. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

10 Los compuestos se separaron por HPLC quiral usando una columna OD con heptano 65 % con dietilamina al 0,1 % y MeOH:EtOH 1:1 al 35 % con dietilamina al 0,1 % proporcionando 29 mg del enantiómero *R* y 27 mg del enantiómero *S* como aceites incoloros. Los aceites se disolvieron individualmente en éter seco (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó proporcionando 18 mg del enantiómero *R* y 17 mg del enantiómero *S* como sólidos blancos. EM (ESI) 315 (M-Cl).

EJEMPLO 132

20 **Preparación de una mezcla de (1*S*,2*R*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,2*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



25 **Etapa A. Preparación de una mezcla de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1*S*,2*R*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1*R*,2*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.**

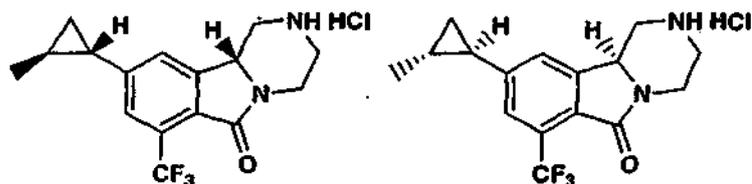
30 A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1*S*,2*R*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (75 mg, 0,19 mmol) y acetato de paladio(II) (1 mg, 0,004 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) bajo Ar se añadió una solución 0,5M de diazometano en éter (2,6 ml). Después de 1 h, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 16 h. Se repitió la adición de diazometano dos veces más. La reacción se filtró y luego se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se disolvió en acetona (2 ml) y se trató con *N*-óxido de 4-metilmorfolina (26 mg, 0,22 mmol) y tetraóxido de osmio en agua (1,0 mg en 0,16 ml). La reacción se agitó durante 1 h y a continuación se inactivó con Na₂SO₃ acuoso saturado. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 28 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 411 (M+H).

40 **Etapa B. Preparación de una mezcla de (1*S*,2*R*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,2*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.**

A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-[(1*S*,2*R*)-2-metilciclopropil]-7-trifluorometil-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona y *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-[(1*R*,2*S*)-2-metilciclopropil]-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (22 mg, 0,05 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó dando 15 mg de un sólido blanco. EM (ESI) 311 (M-Cl).

EJEMPLO 133

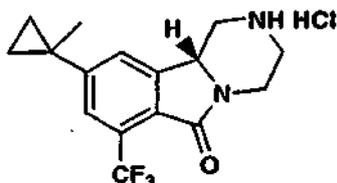
Preparación de una mezcla de (1*S*,2*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,2*R*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 132 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(*cis*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(*trans*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino [2, 1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 311 (M-Cl).

EJEMPLO 134

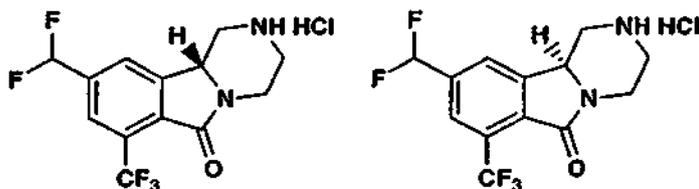
Preparación de una mezcla de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(1-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 132 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(*cis*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(isopropenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 311 (MCl).

EJEMPLOS 135 Y 136

15 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-difluorometil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-difluorometil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



20 **Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-carboxaldehído-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.**

A una solución desgasificada y agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-vinil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (408 mg, 1,1 mmol) en MeOH (5,0 ml) a -78 °C se burbujeó ozono durante 5 min. hasta que la reacción viró a un color azul claro. Después de 5 min., se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 minutos y luego se añadió trifenilfosfina (308 mg, 1,2 mmol). Después de 15min, la reacción se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 321 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 383 (M+H).

Etapa B. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-difluorometil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

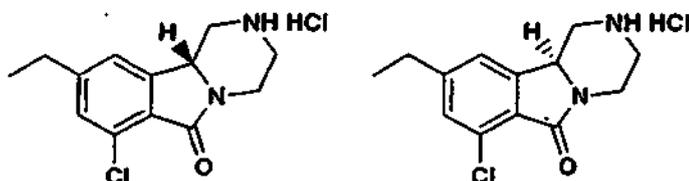
30 A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-carboxaldehído-7-trifluorometil-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (124 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) a -78 °C en un vial de teflón se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (122 mg, 0,55 mmol). Después de 30 min, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 121 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 407 (M+H).

35 **Etapa C. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-difluorometil-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-difluorometil-7-trifluorometoxi-pirazino [2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 130 y 131 en la Etapa C. EM (ESI) 307 (M-Cl).

EJEMPLOS 137 Y 138

- 5 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N,N*-dietil-4-bromo-2-clorobenzamida.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo ácido 2-trifluorometoxibenzoico por ácido 4-bromo-2-clorobenzoico en la Etapa A. EM (ESI) 290 (M+H).

- 10 Etapa B. Preparación de *N,N*-dietil-2-cloro-4-etenilbenzamida.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 122 Etapa B sustituyendo *N,N*-dietil-4-bromo-2-trifluorometoxibenzoamida por *N,N*-dietil-4-bromo-2-clorobenzamida. EM (ESI) 238 (M+H):

Etapa C. Preparación de *N,N*-dietil-2-cloro-4-etilbenzamida.

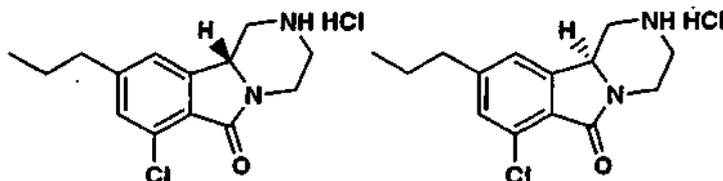
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 100 Etapa A. EM (ESI) 240 (M-Cl).

- 15 Etapa D. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-etil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 43 sustituyendo *N,N*-dietil-2-clorobenzamida por *N,N*-dietil-2-cloro-4-etil-benzamida en la Etapa A seguido por la separación de enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D. EM (ESI) 251 (M-Cl).

- 20 EJEMPLOS 139 Y 140

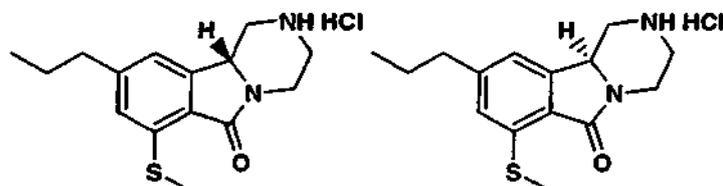
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 137 sustituyendo complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina por ácido 1-cis-propenilborónico en la Etapa B. EM (ESI) 265 (M-Cl).

EJEMPLOS 141 Y 142

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metiltio-9-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metiltio-9-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



- 30 Etapa A. Preparación de *N,N*-dietil-2-metiltio-4-propilbenzamida.

A una solución agitada de *N,N*-dietil-4-propilbenzamida (2,0 g, 9,3 mmol) y *N,N,N,N*-tetrametiletilen-diamina (1085 mg, 9,4 mmol) en THF seco (93 ml) a - 78 °C bajo Ar se añadió 0,78 M *s*-butil litio en hexanos (12 ml). La reacción se

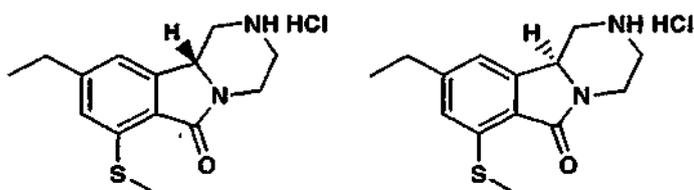
agitó durante 30 min y luego se añadió disulfuro de metilo (1936 mg, 12,1 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y a continuación se inactivó con MeOH (1 ml) y salmuera. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-30 % EtOAc en hexanos) proporcionando 2,1 g (86 %) del producto como un aceite amarillo. EM (ESI) 266 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metil-9-propil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metil-9-propil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 43 sustituyendo *N,N*-dietil-2-clorobenzamida por *N,N*-dietil-2-metil-4-propilbenzamida en la Etapa A seguido por la separación de enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D. EM (ESI) 277 (M-Cl).

EJEMPLOS 143 Y 144

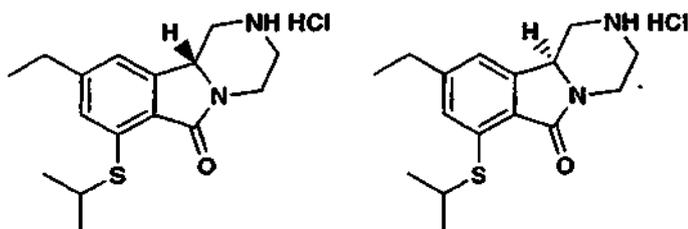
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 141 sustituyendo *N,N*-dietil-4-propilbenzamida por *N,N*-dietil-4-etilbenzamida en la Etapa A. EM (ESI) 263 (M-Cl).

EJEMPLOS 145 Y 146

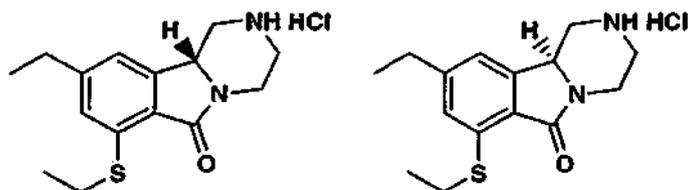
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-isopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 141 sustituyendo *N,N*-dietil-4-propilbenzamida por *N,N*-dietil-4-etilbenzamida y el disulfuro de metilo por disulfuro de isopropilo en la Etapa A. EM (ESI) 291 (M-Cl).

EJEMPLOS 147 Y 148

25 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 141 sustituyendo *N,N*-dietil-4-propilbenzamida por *N,N*-dietil-4-etilbenzamida y el disulfuro de metilo por disulfuro de etilo en la Etapa A. EM (ESI) 277 (M-Cl).

EJEMPLO 149

30 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metilsulfonil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**



Etapa A. Preparación de N-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-metilsulfonil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

5 A una solución agitada de N-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-metiltio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (42 mg, 0,12 mmol) en MeOH seco (0,75 ml) y agua (0,75 ml) se añadió oxona (93 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y luego se diluyó con agua. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 38 mg (84 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 395 (M+H).

10 **Etapa B. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-metilsulfonil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico.**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 en la Etapa B. EM (ESI) 295 (M-Cl).

EJEMPLO 150

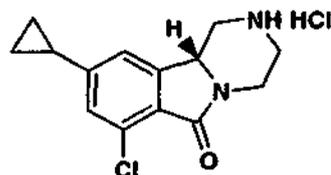
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-9-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa A sustituyendo N-(t-butoxycarbonyl)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por N-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, producida por los procedimientos descritos en el Ejemplo 126 sustituyendo N,N-dietil-4-bromo-2-trifluorometoxibenzamida por N,N-dietil-4-bromo-2-clorobenzamida. Seguido por la separación de enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D. EM (ESI) 239 (M-Cl).

EJEMPLO 151

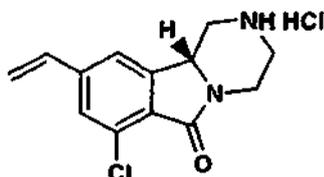
Preparación (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-9-ciclopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapas B-D sustituyendo N-(t-butoxycarbonyl)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-hidroxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por N-(t-butoxycarbonyl)-(R)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-9-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa B. EM (ESI) 263 (M-Cl).

EJEMPLO 152

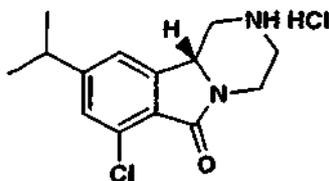
30 **Preparación (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-9-etenil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**



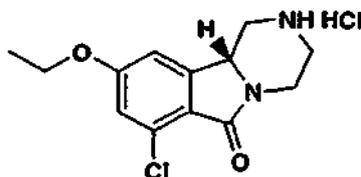
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 151 sustituyendo 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina en la Etapa B. EM (ESI) 249 (M-Cl).

EJEMPLO 153**5 Preparación (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**

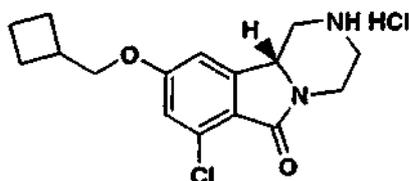
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 151 sustituyendo 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por complejo de 2,4,6-trimetilciclotriboroxano piridina en la Etapa B. EM (ESI) 237 (M-Cl).

10 EJEMPLO 154**Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-isopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 130 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-9-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 265 (M-Cl).

15**EJEMPLO 155****Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-etoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y yoduro de metilo por yoduro de etilo en la Etapa A. EM (ESI) 267 (M-Cl).

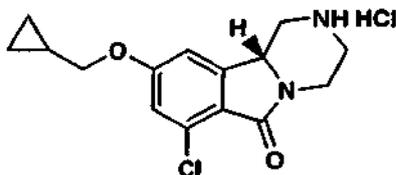
EJEMPLO 156**25 Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-ciclobutilmetoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y yoduro de metilo por yoduro de ciclobutilo en la Etapa A. EM (ESI) 307 (M-Cl).

30

EJEMPLO 157

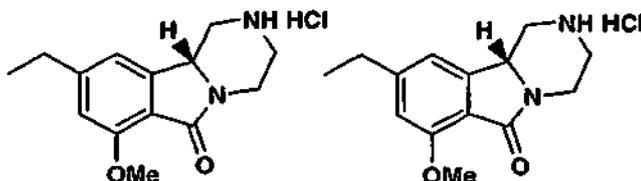
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-ciclopropilmetoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y yoduro de metilo por yoduro de ciclopropilo en la Etapa A. EM (ESI) 293 (M-Cl).

EJEMPLOS 158 Y 159

- 10 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**



Etapa A. Preparación de *N,N*-dietil-4-cloro-2-metoxibenzamida.

- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 Etapa A sustituyendo ácido 2-trifluorometoxibenzoico por ácido 4-cloro-2-metoxibenzoico. EM (ESI) 290 (M+H).

Etapa B. Preparación de *N,N*-dietil-4-etenil-2-metoxibenzamida.

- 20 A una solución desgasificada y agitada de *N,N*-dietil-4-cloro-2-metoxibenzamida (65 mg, 0,35 mmol), fluoruro potásico (134 mg, 2,3 mmol), y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (132 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (5 mg, 0,01 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 5 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en hexanos) dando 40 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 234 (M+H).

Etapa C. Preparación de *N,N*-dietil-4-etil-2-metoxibenzamida.

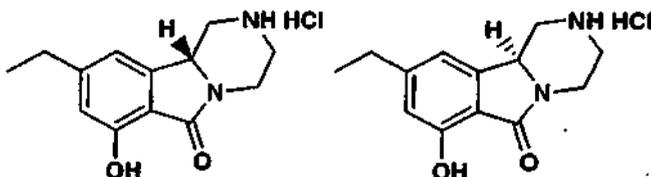
- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 100 en la Etapa A. EM (ESI) 240 (M-Cl).

Etapa D. Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico.

- 30 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 Etapas B-D sustituyendo *N,N*-dietil-2-trifluorometoxibenzamida por *N,N*-dietil-4-etil-2-metoxibenzamida en la Etapa B seguido por la separación de enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 modificando MeOH:EtOH 1:1 al 20 % por MeOH:EtOH 1:1 al 35 %. EM (ESI) 247 (M-Cl).

EJEMPLOS 161 Y 162

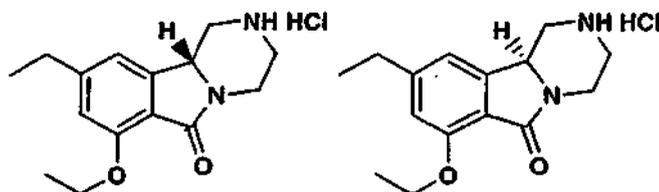
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa A sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona. Seguido por la separación de enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D. EM (ESI) 233 (M-Cl).

EJEMPLOS 163 Y 164

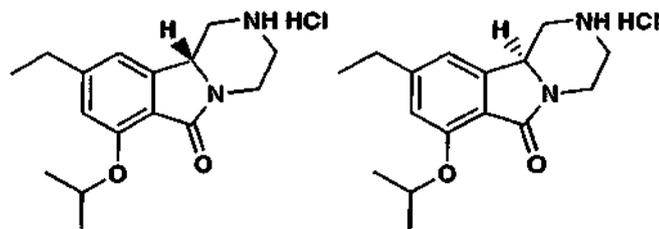
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-etoxi-9-etil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-etoxi-9-etil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



- 10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-hidroxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona y yoduro de metilo por yoduro de etilo en la Etapa A. Seguido por la separación de enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D. EM (ESI) 261 (M-Cl).

15 EJEMPLOS 165 Y 166

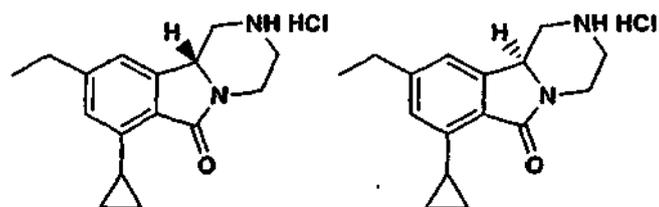
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-isopropoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-isopropoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



- 20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-hidroxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona y yoduro de metilo por yoduro de isopropilo en la Etapa A. Seguido por la separación de enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D. EM (ESI) 261 (M-Cl).

EJEMPLOS 167 Y 168

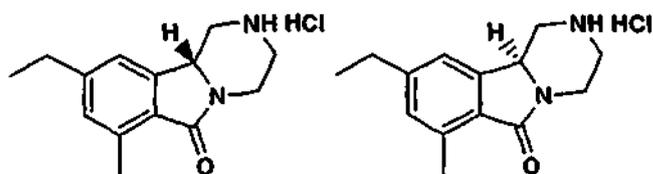
- 25 **Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopropil-9-etil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopropil-9-etil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**



- 30 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapas B-D sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-hidroxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa B. EM (ESI) 257 (M-Cl).

EJEMPLOS 169 Y 170

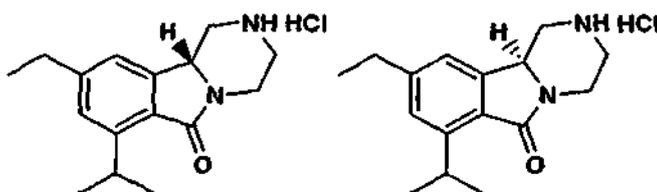
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 167 sustituyendo 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por complejo de 2,4,6-trimetilciclotriboroxano piridina en la Etapa B. EM (ESI) 237 (M-Cl).

5 EJEMPLOS 171 Y 172

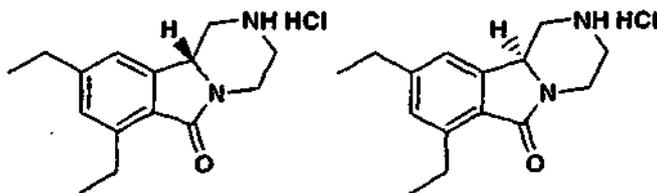
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-isopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-isopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



- 10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 130 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-trifluorometoxi-9-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 259 (M-Cl).

EJEMPLOS 173 Y 174

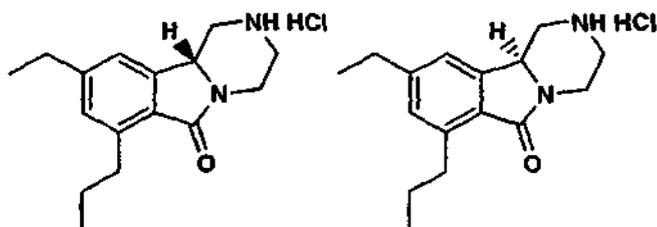
- 15 **Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-7,9-dietil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahydro-7,9-dietil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico**



- 20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 130 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-trifluorometoxi-9-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y ácido isopropenilborónico por complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina en la Etapa A. EM (ESI) 245 (M-Cl).

EJEMPLOS 175 Y 176

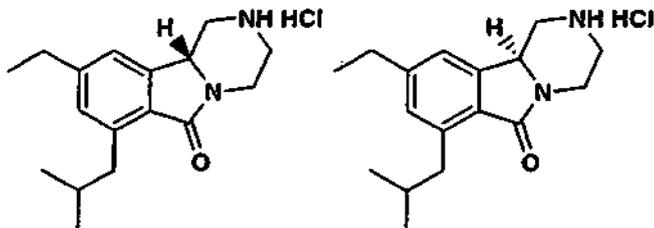
Preparación de (R)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (S)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 130 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-trifluorometoxi-9-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-etil-7-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y ácido isopropenilborónico por ácido 1-cispropenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 259 (M-Cl).

EJEMPLOS 177 Y 178

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-(2-metilpropil)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-(2-metilpropil)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico

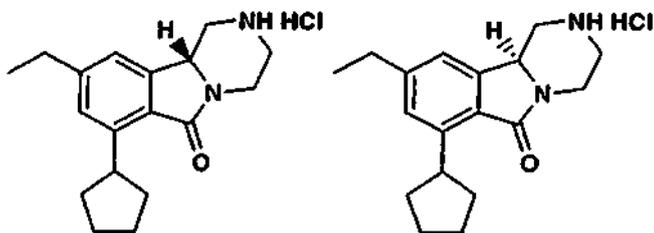


5

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 130 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-9-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y ácido isopropenilborónico por ácido 2,2-dimetiletetilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 273 (M-Cl).

10 EJEMPLOS 179 Y 180

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopentil-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopentil-9-etil-(2-metilpropil)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico

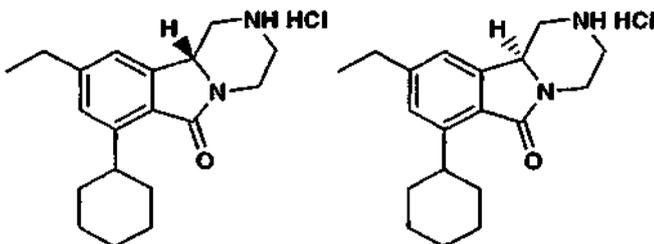


15

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 130 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-9-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y ácido isopropenilborónico por ácido 1-ciclopentenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 285 (M-Cl).

EJEMPLOS 181 Y 182

20 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclohexil-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclohexil-9-etil-(2-metilpropil)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico

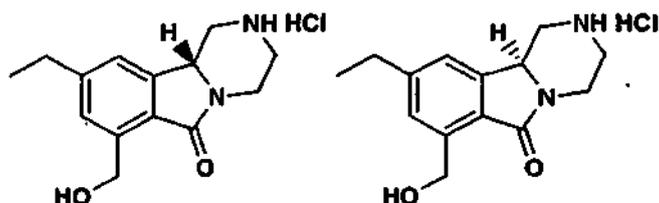


25

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 130 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-9-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometilsulfonilo-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y ácido isopropenilborónico por ácido 1-ciclohexenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 298 (M-Cl).

EJEMPLOS 183 Y 184

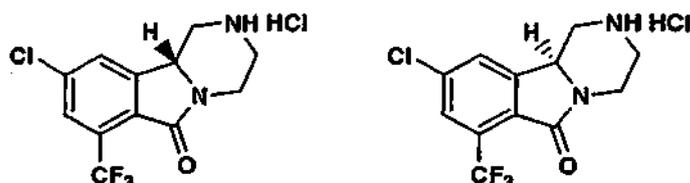
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-hidroximetil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-hidroximetil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 111 Etapa A sustituyendo *N*-(t-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(*cis*-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(t-butoxicarbonil)-(*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-etenil-9-etil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona. Seguido por la separación de enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D. EM (ESI) 247 (M-Cl).

EJEMPLOS 185 Y 186

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-cloro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-cloro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(t-butoxicarbonil)-6-chloro-7-(trifluorometil)-1,3,4,10b-tetrahydro-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

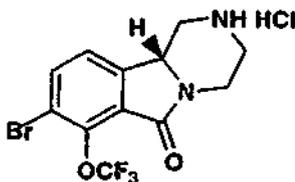
A una solución desgasificada y agitada de *N*-(t-butoxicarbonil)-6-bromo-7-(trifluorometil)-1,3,4,10b-tetrahydro-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (464 mg, 1,1 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió cloruro de cobre (I) (211 mg, 2,1 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 4 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (350 mg, 1,6 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y luego se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{NH}_4\text{OH}$ acuoso saturado. Después de 15 min., la reacción se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 140 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI) 391 (M+H).

Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-cloro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-cloro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D sustituyendo *N*-(t-butoxicarbonil)-6-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(t-butoxicarbonil)-6-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 291 (M-Cl).

EJEMPLO 187

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-8-bromo-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

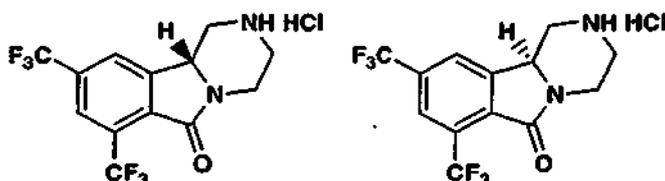


Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 11 sustituyendo *N*-(t-butoxicarbonil)-6-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(t-butoxicarbonil)-6-bromo-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 351 (M-Cl).

EJEMPLOS 188 Y 189

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7,9-ditri fluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido

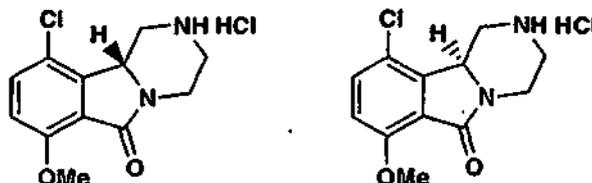
clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7,9-ditri fluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 43 sustituyendo ácido 2-clorobenzoico por ácido 2,4-ditri fluorometilbenzoico seguido por separación de los enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 sustituyendo la columna OD con 80 % de heptano con dietilamina al 0,1 % y MeOH:EtOH 1:1 al 20 % con dietilamina al 0,1 % por la columna AD con 85 % de heptano con dietilamina al 0,1 % y MeOH:EtOH 1:1 al 15 % con dietilamina al 0,1 %: EM (ESI) 325 (M-Cl).

EJEMPLOS 190 Y 191

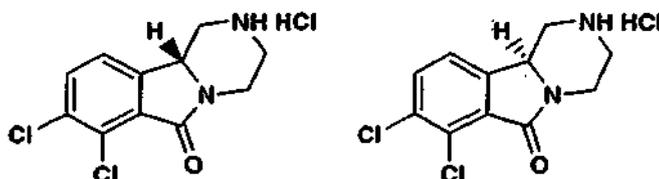
- 10 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-10-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-10-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 43 sustituyendo ácido 2-clorobenzoico por ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico seguido por separación de los enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. EM (ESI) 253 (M-Cl).

EJEMPLOS 192 Y 193

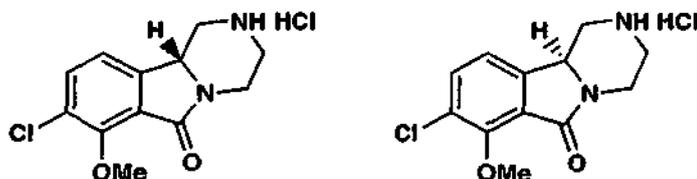
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7,8-dicloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7,8-dicloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 43 sustituyendo ácido 2-clorobenzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico seguido por separación de los enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. EM (ESI) 257 (M-Cl).

EJEMPLOS 194 Y 195

- 25 Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N,N*-dietil-3-cloro-2-hidroxibenzamida.

- 30 A una solución agitada de 3-cloro-2-hidroxibenzoico ácido (7,2 g, 42 mmol) y dietil amina (15,2g, 209 mmol) en CH₂Cl₂ seco (200 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tripirrolidino fosfonio (22,8 g, 44 mmol) en CH₂Cl₂ seco

(200 ml). La reacción se agitó durante la noche y a continuación se inactivó con HCl 6M. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 7,6 g del producto deseado como un aceite rojizo. EM (ESI) 228 (M+H).

5 Etapa B. Preparación de *N,N*-dietil-3-cloro-2-metoxibenzamida.

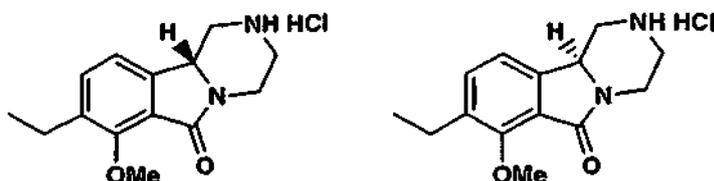
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 Etapa A sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N,N*-dietil-3-cloro-2-hidroxibenzamida. EM (ESI) 242 (M+H).

10 Etapa C. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 43 sustituyendo *N,N*-dietil-2-clorobenzamida por *N,N*-dietil-3-cloro-2-metoxibenzamida seguido por separación de los enantiómeros de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. EM (ESI) 253 (M-Cl).

15 EJEMPLOS 196 Y 197

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



20 Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

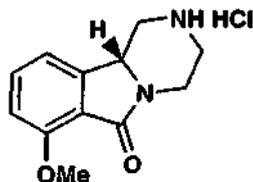
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 158 Etapa B-C sustituyendo *N,N*-dietil-4-cloro-2-metoxibenzamida por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa B. EM (ESI) 347 (M+H).

25 Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 247 (M-Cl).

EJEMPLO 198

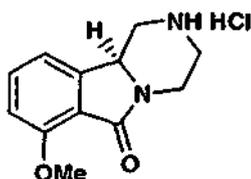
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 100 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 219 (M-Cl).

EJEMPLO 199

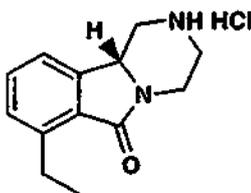
Preparación de (*S*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 100 sustituyendo *N*-(t-butoxycarbonyl)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-metil-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(t-butoxycarbonyl)-(*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-8-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 219 (M-Cl).

EJEMPLO 200

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(t-butoxycarbonyl)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

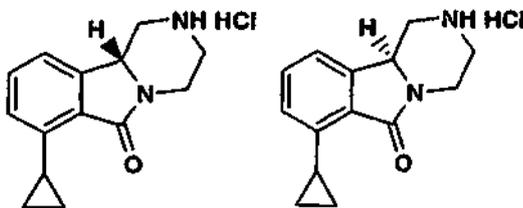
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 158 Etapa B sustituyendo *N,N*-dietil-4-cloro-2-metoxibenzamida por *N*-(t-butoxycarbonyl)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en. EM (ESI) 315 (M+H).

Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 100 sustituyendo *N*-(t-butoxycarbonyl)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-(2-metil-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(t-butoxycarbonyl)-(*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 217 (M-Cl).

EJEMPLOS 201 Y 202

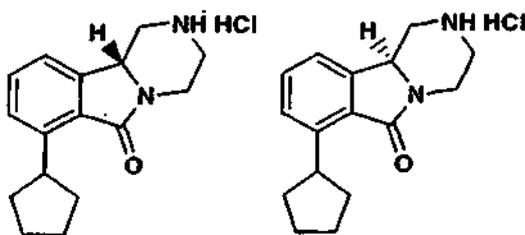
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-ciclopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-ciclopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 sustituyendo *N*-(t-butoxycarbonyl)-6-1,3,4,10b-tetrahydro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(t-butoxycarbonyl)-6-1,3,4,10b-tetrahydro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 229 (M-Cl).

EJEMPLOS 203 Y 204

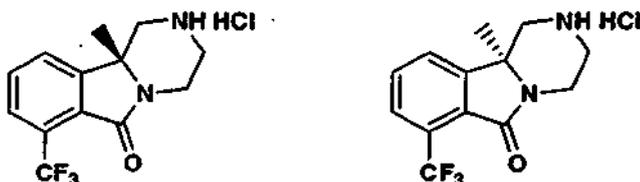
Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-ciclopentil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-ciclopentil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-metoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa A. EM (ESI) 257 (M-Cl).

EJEMPLOS 205 Y 206

Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-10b-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-10b-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



10

Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-10b-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

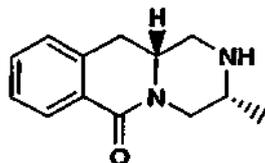
15 A una solución agitada de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(S)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (150 mg, 0,4 mmol) y yoduro de metilo (125 mg, 0,9 mmol) en DMF seco (6 ml) se añadió hidruro sódico (15 mg, 0,6 mmol). La reacción se agitó durante 3 h y a continuación se inactivó con salmuera. La reacción se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionando 59 mg del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 371 (M+H).

20 **Etapa B. Preparación de (*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-10b-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-10b-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.**

25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 128 Etapa D sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-9-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-10b-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 271 (M-Cl).

EJEMPLO 207

Preparación de (3*R*, 11*aR*)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-3-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona



Etapa A. Preparación de [N-(*tert*-butiloxicarbonil)-*R*-fenilalanil]-N-(*bencil*)-*R*-alanina, éster metílico.

30 A una solución agitada de (*R*)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-fenilalanina (0,50 g, 1,9 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,50 g, 3,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,28 g, 2,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se añadieron clorhidrato de *N*-*bencil*-(*D*)-alanina, éster metílico (0,53 g, 2,3 mmol) y trietilamina (0,34 ml, 2,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego a 50 °C durante una hora, la reacción se transfirió a un embudo de

separación con CH₂Cl₂. La extracción con CH₂Cl₂ y lavado de la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó 1,0 g de producto bruto después de evaporar el disolvente. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexanos hasta EtOAc al 30 % en hexanos) proporcionó producto puro (0,34 g, 41 % de rendimiento). EM (ESI) 441 (M+H).

5 **Etapa B. Preparación de (3R,6R)-1,3-Dibencil-6-metilpiperazina-2,5-diona.**

Una solución de [N-(terc-butiloxicarbonil)-R-fenilalanil]-N-(bencil)-R-alanina, éster metílico (0,22 g, 0,50 mmol) en EtOAc (5 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se burbujeó lentamente HCl gaseoso a través la solución durante 10 min y luego se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se transfirió a un embudo de separación con CH₂Cl₂. El lavado de la fase orgánica con NaHCO₃ saturado y salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó producto (0,15 g, 100 % de rendimiento) después de evaporar el disolvente. EM (ESI) 309 (M+H). Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

15 **Etapa C. Preparación de (2R,5R)-1,5-Dibencil-2-metilpiperazina.**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 4,2 ml, 4,2 mmol) gota a gota durante 15 min a una solución de (3R, 6R)-1,3-dibencil-6-metilpiperazina-2,5-diona (0,30 g, 0,98 mmol) en THF (6,0 ml) agitando a 0 °C. Después de agitar a 65 °C durante 19 h, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se inactivó lentamente con agua (0,40 ml). Se añadieron hidróxido sódico (1 N, 0,8 ml) y luego agua (0,60 ml) y el sólido gelatinoso se filtró aclarando con THF. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se transfirió a un embudo de separación con EtOAc. El lavado de la fase orgánica con salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó producto (0,28 g) después de evaporar el disolvente. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

20 **Etapa D. Preparación de 2,4-dibencil-5-metilpiperazina-1-carboxilato de (2R,5R)-metilo.**

Se añadió piridina (0,3 ml, 3,7 mmol) a una solución agitada de (2R,5R)-1,5-dibencil-2-metilpiperazina (0,28 g, 1,0 mmol) y cloroformiato de metilo (0,10 g, 0,087 ml, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 día, la reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5 % MeOH en CH₂Cl₂) proporcionando producto puro (0,17 g, 49 % de rendimiento en las dos etapas). EM (ESI) 339 (M+H).

25 **Etapa E. Preparación de (3R, 11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-2-bencil-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

Una mezcla de 2,4-dibencil-5-metilpiperazina-1-carboxilato de (2R,5R)-metilo (0,17 g, 0,5 mmol), oxiclóruo de fósforo (3 ml) y pentóxido de fósforo (0,28 g, 1,0 mmol) se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se retiró del calor, se inactivó con hielo y se llevó a pH 8 con NaHCO₃ saturado. La extracción con acetato de etilo (2x) y lavado de las fases orgánicas reunidas con salmuera y secado sobre MgSO₄ proporcionó 0,13 g de producto bruto después de evaporar el disolvente.

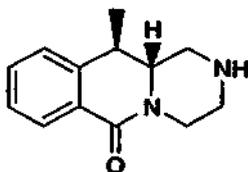
La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 4 % en CH₂Cl₂) proporcionó producto puro (81 mg, 53 % de rendimiento). EM (ESI) 307 (M+H).

30 **Etapa F. Preparación de (3R, 11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

Se agitó (3R, 11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-2-bencil-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (81 mg, 0,26 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (25 mg) en metanol (6,5 ml) bajo un globo de hidrógeno durante 19 h. La evaporación del filtrado después de filtración a través de Celite[®] proporcionó (3R, 11aR)-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona pura (56 mg, 83 % de rendimiento). EM (ESI) 217 (M+H).

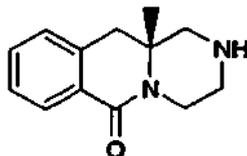
40 **EJEMPLO 208**

Preparación de (11R,11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-11-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona



El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 207 a partir de (D)-N-(terc-butiloxicarbonil)-eritro-β-metilfenilalanina (ARCOS) y N-bencil glicina, éster etílico (Aldrich). El aislamiento final por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, amoníaco 1N al 10 % en MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó (11R, 11aR)-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-11-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona [EM (ESI) 217 (M+H)].

45 **EJEMPLO 209**

Preparación de (11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-11a-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona**Etapa A. Preparación de [N-(terc-butiloxicarbonil)- α -metil-(R)-fenilalanil]-glicina, éster etílico.**

5 A una solución agitada de (R)-N-(terc-butiloxicarbonil)- α -metilfenilalanina (0,72 g, 2,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (16 ml) se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,69 g, 4,4 mmol) y 1-hidroxi-benzotriazol hidratado (0,39 g, 2,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y, a continuación, se añadieron clorhidrato de éster etílico de glicina (0,62 g, 5,2 mmol) y trietilamina (0,85 ml, 5,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se transfirió a un embudo de separación con CH₂Cl₂. La extracción con CH₂Cl₂ y lavado de la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó 0,94 g de producto bruto después de evaporar el disolvente. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0,2 hasta MeOH al 10 % en CH₂Cl₂) proporcionó producto puro (0,87 g, 93 % de rendimiento). EM (ESI) 365 (M+H).

Etapa B. Preparación de (α -metil-(R)-fenilalanil)glicina, éster etílico.

15 Se agitó [N-(terc-butiloxicarbonil)- α -metil-(R)-fenilalanil]glicina, éster etílico a temperatura ambiente en HCl 4N en dioxano (30 ml). Después de 1,5 h, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se transfirió a un embudo de separación con EtOAc. La extracción con EtOAc (2 x) y lavado de las fases orgánicas reunidas salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó 0,63 g de producto bruto después de evaporar el disolvente. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (ESI) 265 (M+H).

Etapa C. Preparación de (R)-3-bencil-3-metilpiperazina-2,5-diona.

20 Una solución de (α -metil-(R)-fenilalanil)glicina, éster etílico (0,63 g, 2,4 mmol) en sec-butanol (14 ml) y tolueno (7 ml) se agitó a reflujo. Después de 21 h, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) proporcionando el producto (0,51 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) 219 (M+H). Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapa D. Preparación de (R)-2-Bencil-2-metilpiperazina.

25 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 7,2 ml, 7,2 mmol) gota a gota durante 15 min a una solución de (R)-3-bencil-3-metilpiperazina-2,5-diona (0,51 g, 2,4 mmol) en THF (20 ml) agitando a temperatura ambiente. Después de agitar a reflujo durante 6 h, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se inactivó lentamente con agua (0,27 ml). Se añadieron hidróxido sódico (1 N, 1,0 ml) y luego agua (0,10 ml) y el sólido gelatinoso se filtró aclarando con THF. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se transfirió a un embudo de separación con EtOAc. El lavado de la fase orgánica con salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó producto (0,38 g) después de evaporar el disolvente. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (ESI) 191 (M+H)

Etapa E. Preparación de 2-bencil-2-metilpiperazina-1,4-dicarboxilato de (R)-dimetilo.

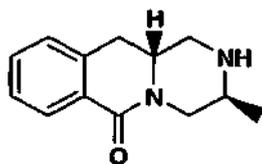
35 Se añadió dietilisopropilamina (0,98 ml, 5,0 mmol) a una solución agitada de (R)-2-bencil-2-metilpiperazina (0,38 g, 2,0 mmol) y cloroformiato de metilo (0,41 g, 0,35 ml, 2,8 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂ hasta EtOAc al 40 % en CH₂Cl₂) proporcionando producto puro (0,28 g, 34 % de rendimiento en las dos etapas). EM (ESI) 307 (M+H).

Etapa F. Preparación de (11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-11a-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

40 Una mezcla de 2-bencil-2-metilpiperazina-1,4-dicarboxilato de (R)-dimetilo (0,28 g, 0,91 mmol), oxicluro de fósforo (5,9 ml) y pentóxido de fósforo (0,57 g, 1,8 mmol) se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se retiró del calor, se inactivó con hielo, y se llevó hasta pH 12 con NaOH 1N. La extracción con EtOAc (2x) y lavado de las fases orgánicas reunidas con salmuera y secado sobre MgSO₄ proporcionó 0,14 g de producto bruto después de evaporar el disolvente. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂ amoníaco 2N de 0,1 a 10 % en MeOH /CH₂Cl₂) proporcionó producto puro (34 mg, 17 % de rendimiento). EM (ESI) 217 (M+H).

EJEMPLO 210

45 **Preparación de (3S, 11aR) -1,2,3,4,11,11a-hexahidro-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona**



Etapa A. Preparación de [N-(terc-butiloxicarbonil)-R-fenilalanil]-N-(bencil)-S-alanina, éster metílico.

A una solución agitada de N-(terc-butiloxicarbonil)-(R)-fenilalanina (1,8 g, 6,8 mmol) y N-bencil-(L)-alanina, éster metílico (1,7 g, 7,4 mmol) en DMF seco (10 ml) a 0 °C se añadió pyBOP (4,1 g, 8,0 mmol) seguido por trietilamina (2,4 ml, 16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc. La extracción con EtOAc y lavado de la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó 5,0 g de producto bruto después de evaporar el disolvente. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ EtOAc el 15 % en CH₂Cl₂) proporcionó producto puro (2,1 g, 66 % de rendimiento). EM (ESI) 441 (M+H).

10 Etapa B. Preparación de (3S,6R)-1,3-Dibencil-6-metilpiperazina-2,5-diona.

Una solución de [N-(terc-butiloxicarbonil)-R-fenilalanil]-N-(bencil)-S-alanina, éster metílico. (2,0 g, 4,5 mmol) en EtOAc (47 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se burbujeó lentamente HCl gaseoso a través de la solución durante 20 minutos y luego se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se transfirió a un embudo de separación con CH₂Cl₂. El lavado de la fase orgánica con NaHCO₃ saturado, y salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó producto (0,83 g, 60 % de rendimiento) después de evaporar el disolvente. EM (ESI) 309 (M+H). Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapa C. Preparación de (2S,5R)-1,5-Dibencil-2-metilpiperazina.

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 4,8 ml, 4,8 mmol) gota a gota durante 30 min a una solución de (3S, 6R)-1,3-dibencil-6-metilpiperazina-2,5-diona (0,39 g, 1,2 mmol) en THF (7,5 ml) agitando a 0 °C. Después de agitar a 65 °C durante 1 día, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se inactivó lentamente con agua (0,34 ml). Se añadieron hidróxido sódico (1 N, 0,68 ml) y luego agua (0,51 ml) y el sólido gelatinoso se filtró aclarando con THF. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se transfirió a un embudo de separación con EtOAc. El lavado de la fase orgánica con salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó producto (0,40 g) después de evaporar el disolvente. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

25 Etapa D. Preparación de 2,4-dibencil-5-metilpiperazina-1-carboxilato de (2S,5R)-metilo.

Se añadió piridina (0,57 ml, 7,0 mmol) a una solución agitada de (2S,5R)-1,5-dibencil-2-metilpiperazina (0,40 g, 1,2 mmol) y cloroformiato de metilo (0,20 ml, 2,5 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 3 % en CH₂Cl₂) proporcionando producto puro (0,28 g, 68 % de rendimiento en las dos etapas). EM (ESI) 339 (M+H).

30 Etapa E. Preparación de (3S,11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-2-bencil-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

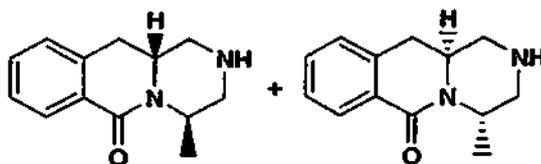
Una mezcla de 2,4-dibencil-5-metilpiperazina-1-carboxilato de (2S,5R)-metilo (0,28 g, 0,83 mmol), oxiclóruo de fósforo (5,0 ml) y pentóxido de fósforo (0,48 g, 1,6 mmol) se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se retiró del calor, se inactivó con hielo, y se llevó hasta pH 7 a 8 con NaOH 1N. La extracción con EtOAc (3x) y lavado de las fases orgánicas reunidas con salmuera y secado sobre MgSO₄ proporcionó 0,11 g de producto bruto después de evaporar el disolvente. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂ CH₂Cl₂ hasta EtOAc al 60 % en CH₂Cl₂) proporcionó producto puro (47 mg, 19 % de rendimiento). EM (ESI) 307 (M+H).

Etapa F. Preparación de (3S,11aR)-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

Se agitó (3S,11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-2-bencil-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (77 mg, 0,25 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (25 mg) en metanol (6,5 ml) bajo un globo de hidrógeno durante 3 días. La evaporación del filtrado a través de Celite[®] proporcionó 39 mg de producto bruto. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, amoníaco 1N al 10 % en MeOH/CH₂Cl₂) dio (3,11aR)-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-3-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona pura (29 mg, 54 % de rendimiento). EM (ESI) 217 (M+H).

EJEMPLO 211

Preparación de (4R,11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (4S,11aS)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona



Etapa A. Preparación de 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-3-carboxilato de (R)-metilo.

Se añadió éster metílico de D-fenilalanina (1,56 g de sal HCl, Aldrich en CH₂Cl₂ lavado con NaHCO₃ saturado y secado, 7,3 mmol) y diisopropiletilamina (2,1 ml, 8,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (13 ml), gota a gota durante 30 min a una solución agitada de trifosgeno (1,1 g, 5,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (13 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de aluminio (2,2 g). Después de llevar a reflujo durante 2,5 h, la reacción se enfrió de nuevo una vez más hasta 0 °C y se inactivó añadiendo lentamente agua (13 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con CH₂Cl₂. La extracción con CH₂Cl₂ (2x) y secado sobre MgSO₄ proporcionó 1,8 g de producto bruto. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂ EtOAc al 0 a 100 % en CH₂Cl₂) proporcionó producto puro (0,65 g, 43 % de rendimiento). EM (ESI) 206 (M+H).

Etapa B. Preparación de 2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo.

Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60 %, 0,51 g, 12,4 mmol) a una solución agitada de 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de (R)-metilo (1,3 g, 6,2 mmol) en DMF (13 ml). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió 2-bromopropionato de metilo (1,1 ml, 9,3 mmol). Después de agitar a 40 °C durante 2 h, la reacción se retiró del calor y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc/agua. La extracción con EtOAc (2x) y lavado de las fases orgánicas reunidas con NaHCO₃ saturado agua, y salmuera y secado sobre MaSO₄ proporcionó 2,0 g de producto bruto después de evaporar el disolvente. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂ hexanos hasta EtOAc al 80 % en hexanos) proporcionó el Isómero A (0,53 g, 29 % de rendimiento), Isómero B (0,28 g, 15 % yield) y una mezcla de los dos isómeros (0,28 g, 15 % de rendimiento). Todos tenían EM (ESI) 292 (M+H).

Etapa C. Preparación de 3-(Hidroximetil)-2-(1-hidroxiopropan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

Se añadió Isómero B de 2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-3-carboxilato de metilo (0,28 g, 0,96 mmol) en THF (9,8 ml) a una solución agitada de LiBH₄ (2,0 M en THF, 0,58 ml, 1,2 mmol) en THF (1,5 ml). Después de llevar a reflujo durante 1,5 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con 0,036 ml de agua. Se añadieron hidróxido sódico (1N, 0,072 ml) y luego agua (0,054 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, aclarando con THF. La evaporación del filtrado proporcionó 0,32 g de producto bruto. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0,5 a 10 % en CH₂Cl₂) proporcionó producto puro (0,20 g, 89 % de rendimiento). EM (ESI) 236 (M+H).

Etapa D. Preparación de 3-(Clorometil)-2-(1-cloropropan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

Se añadió 3-(hidroximetil)-2-(1-hidroxiopropan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (del Isómero B, 0,20 g, 0,85 mmol) en cloroformo (7,6 ml) a una solución agitada de cloruro de tionilo (1,8 ml) en cloroformo (10 ml). Después de llevar a reflujo durante la noche se retiró el condensador y se dejó evaporar la mayor parte del disolvente durante las 4 próximas horas. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂ hasta EtOAc al 50 % en CH₂Cl₂) proporcionando producto puro (0,16 g, 69 % de rendimiento). EM (ESI) 273/275 (M+H).

Etapa E. Preparación de 1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-2-bencil-4-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

Una mezcla de 3-(clorometil)-2-(1-cloropropan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (del Isómero B, 0,16 g, 0,58 mmol), K₂CO₃ (0,16 g, 1,2 mmol), y bencilamina (0,075 ml, 0,67 mmol) en diglyme (1,5 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la reacción se transfirió a un embudo de separación con éter y agua. La extracción con éter y lavado de la fase orgánica con agua (4 x) y salmuera, y secado sobre MgSO₄ proporcionó 0,15 g de producto bruto después de evaporar el disolvente. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂ hexanos hasta EtOAc al 60 % en hexanos) proporcionó producto puro (93 mg, 52 % de rendimiento). EM (ESI) 307 (M+H).

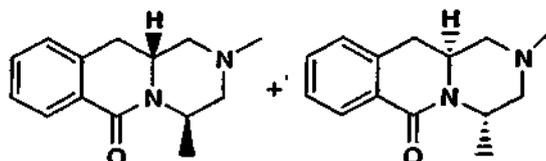
Etapa F. Preparación de (4R,11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (4S,11aS)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

Se agitó bajo un globo de hidrógeno 1,2,3,4,11,11a-hexahidro-2-bencil-4-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (del Isómero B, 93 mg, 0,30 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (40 mg) en EtOAc (9 ml). Después de 3 días la reacción se había completado aproximadamente un 60 % por HPLC. El catalizador se separó por filtración y luego se añadió catalizador nuevo. Después de agitar un día más bajo un globo de hidrógeno, la reacción se filtró a través de Elite® aclarando con EtOAc y metanol proporcionando 56 mg de producto bruto. La purificación en columna (Chiralcel OD, MeOH/EtOH 1:1 al 15 % en hexanos) proporcionó (4R, 11aR)-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona pura (18 mg, 28 % de rendimiento). EM (ESI) 217 (M+H). La posterior elución proporcionó

(4*S*,11*aS*)-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona pura (16 mg, 25 % de rendimiento). EM (ESI) 217 (M+H).

EJEMPLO 212

5 **Preparación de (4*R*,11*aR*)-1,2,3,4,11,11*a*-Hexahidro-2,4-dimetil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, y (4*S*,11*aS*)-1,2,3,4,11,11*a*-Hexahidro-2,4-dimetil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona**



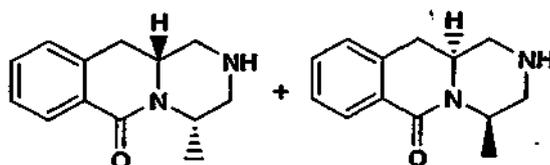
Los compuestos del epígrafe se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 211 salvo porque el Isómero B y el Isómero A no se separaron hasta después de la Etapa E. El Isómero B se sometió entonces a las siguientes condiciones de reacción.

10 **Etapa F. Preparación de (4*R*,11*aR*)-1,2,3,4,11,11*a*-Hexahidro-2,4-dimetil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, y (4*S*,11*aS*)-1,2,3,4,11,11*a*-Hexahidro-2,4-dimetil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona.**

Se agitó bajo un globo de hidrógeno 1,2,3,4,11,11*a*-Hexahidro-2-bencil-4-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (del Isómero B, 12 mg, 0,04 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (5 mg) en MeOH (1 ml). El catalizador se separó por filtración y luego se añadió catalizador nuevo. Después de agitar otras 4 h a 40 °C bajo un globo de hidrógeno, la reacción se filtró a través de Celite® aclarando con metanol proporcionando 8 mg de producto bruto. La purificación en columna (Chiralcel OD, MeOH/EtOH al 10 % 1/1 en hexanos) proporcionó (4*R*,11*aR*)-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-2,4-dimetil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona pura (1,5 mg, 17 % de rendimiento) EM (ESI) 231 (M+H). La elución posterior proporcionó (4*S*,11*aS*)-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-2,4-dimetil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (1,6 mg, 18 % de rendimiento) EM (ESI) 231 (M+H). La elución posterior también proporcionó (4*R*,11*aR*)-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (2,4 mg, 29 % de rendimiento) y (4*S*,11*aS*)-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (2,2 mg, 27 % de rendimiento).

EJEMPLO 213

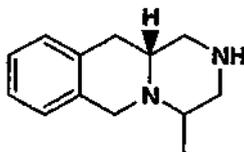
Preparación de (4*S*,11*aR*)-1,2,3,4,11,11*a*-Hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona y (4*R*,11*aS*)-1,2,3,4,11,11*a*-Hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona



25 Los compuestos del epígrafe se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 211 salvo porque el Isómero A se usó a lo largo de toda la secuencia proporcionando (4*S*,11*aR*)-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona. [EM (ESI) 217 (M+H)] y (4*R*,11*aS*)-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona [EM (ESI) 217 (M+H)].

30 **EJEMPLO 214**

Preparación de (11*aR*)-1,3,4,6,11,11*a*-Hexahidro-4-metil-2H-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina



Etapa A. Preparación de 3-(metoxi(metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinoline-2(1H)-carboxilato de (3*R*)-terc-butilo.

35 A una solución agitada de ácido (R)-N-(terc-butiloxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílico (Fluka, 1,4 g, 5,0 mmol) en seco CH₂Cl₂ (31 ml) se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,3 g, 8,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,76 g, 5,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (0,75 g, 7,5 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 7,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 hora, la reacción se transfirió a un embudo de separación con

CH₂Cl₂. La extracción con CH₂Cl₂ y lavado de la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó producto (1,7 g, 100 % de rendimiento). EM (ESI) 221 (M+H-BOC). Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapas B. 3-formil-3,4-dihidroisoquinoline-2(1H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo.

- 5 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 5,3 ml, 5,3 mmol) a una solución de 3-(metoxi(metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (1,7 g, 5,0 mmol, teórico) en éter (16 ml) agitando a 0 °C bajo nitrógeno. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se inactivó lentamente con agua (0,40 ml). Se añadieron entonces hidróxido sódico (1N, 0,80 ml) seguido por agua (0,60 ml) y el precipitado gelatinoso resultante se filtró a través de Celite[®] aclarando con éter y THF. El filtrado se evaporó y el residuo se transfirió a un embudo de separación con EtOAc. El lavado con salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó producto bruto (1,3 g, 100 % de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapas C. Preparación de 3-((2,4-dimetoxibencilamino)metil)-3,4-dihidroisoquinoline-2(1H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo.

- 15 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,1 g, 15 mmol) se añadió a una mezcla de 3-formil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (1,3 g, 5,0 mmol, teórico), 2,4-dimetoxibencilamina (0,77 ml, 5,5 mmol), y tamices de 4 A secos en 1,2-dicloroetano (25 ml) agitando a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la solución de reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc y NaHCO₃ saturado. La extracción con EtOAc (2x), lavado las fases orgánicas reunidas con salmuera y secado sobre MgSO₄ proporcionó 1,6 g de producto bruto. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂ NH₃ 1 a 10 % 2N en MeOH/CH₂Cl₂) dio producto puro (1,3 g, 63 % de rendimiento en las tres etapas previas). EM (ESI) 413 (M+H).

Etapas D. Preparación de 3-(N-(2,4-dimetoxibencil)-2-cloropropanamido)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo.

- 25 Se añadió cloruro de 2-cloropropanoilo (0,19 g, 0,15 ml, 1,5 mmol) a una solución de 3-((2,4-dimetoxibencilamino)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (0,41 g, 1,0 mmol) en EtOAc (12 ml) agitando a 0 °C seguido por NaHCO₃ saturado (0,65 ml). Después de agitar a 0 °C durante 3 h, la reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc y NaHCO₃ saturado. La extracción con EtOAc (2x), lavado de las fases orgánicas reunidas con salmuera y secado sobre MgSO₄ proporcionó 0,47 g de producto bruto. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂ MeOH al 0,2 a 10 % en CH₂Cl₂) dio producto puro (0,37 g, 73 %). EM (ESI) 503/505 (M+H).

- 30 **Etapas E. Preparación de N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-cloro-N-(((3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)propanamida.**

- 35 Se agitó 3-(N-(2,4-dimetoxibencil)-2-cloropropanamido)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (3R)-terc-butilo (0,36 g, 0,72 mmol) a temperatura ambiente en ácido trifluoroacético (3,5 ml) y CH₂Cl₂ (7 ml). Después de agitar durante 1 h, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se transfirió a un embudo de separación con CH₂Cl₂. La extracción con CH₂Cl₂ (2x), lavado de las fases orgánicas reunidas con NaHCO₃ saturado y secado sobre MgSO₄ proporcionó 0,18 g de producto bruto. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapas F. Preparación de (11aR)-1,2,11,11a-Tetrahidro-2-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-4H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-3(6H)-ona.

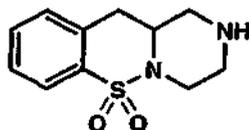
- 40 Se añadió carbonato de cesio (0,18 g) se añadió a una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-2-cloro-N-(((3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)propanamida (0,18 g, 0,44 mmol) en DMF (4,7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc. La extracción con EtOAc, lavado la fase orgánica con agua (3 x) y salmuera y secado sobre MgSO₄ proporcionó 0,15 g de producto bruto. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0,2 a 10 % en CH₂Cl₂) dio producto puro (0,11 g, 68 %). EM (ESI) 367 (M+H).

Etapas G. Preparación de (11aR)-1,3,4,6,11,11a-Hexahidro-2-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina.

- 50 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 0,63 ml, 0,63 mmol) a una solución de (11aR)-1,2,11,11a-tetrahidro-2-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-4H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-3(6H)-ona (0,11 g, 0,31 mmol) en THF (1,8 ml) agitando en un baño a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar a 65 °C durante 2 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó lentamente con agua (0,18 ml). Se añadieron entonces hidróxido sódico (1N, 0,36 ml) seguido por agua (0,27 ml) y el precipitado gelatinoso resultante se filtró a través de Elite[®] aclarando con THF. El filtrado, después de evaporar el disolvente, se transfirió a un embudo de separación con EtOAc. El lavado con salmuera y secado con MgSO₄ proporcionó producto bruto (0,10 g, 95 % de rendimiento) después de evaporar el disolvente. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapa H. Preparación de (11aR)-1,3,4,6,11,11a-Hexahidro-4-metil-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina.

Se añadió clorofornio de 1-cloroetilo (0,050 ml, 0,47 mmol) a una solución de (11aR)-2,3,4,6,11,11a-hexahidro-2-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirazino[1,2-b]isoquinolina (53 mg, 0,15 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) agitando a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de llevar a reflujo otras 2 h, la reacción se evaporó a vacío. Se añadió metanol (1,0 ml) al residuo y la reacción se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante 1 h. La evaporación a vacío proporcionó 75 mg de producto bruto. Este producto bruto se transfirió a un embudo de separación con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La extracción con CH₂Cl₂ (2 x) y secado de las fases orgánicas reunidas sobre MgSO₄ proporcionó 42 mg que se purificaron adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, NH₃ 2N de 0,2 al 10 % en MeOH/CH₂Cl₂) dando producto puro (17 mg, 55 %). EM (ESI) 203 (M+H).

EJEMPLO 215**6,6-Dióxido de (-)-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina****Etapa A. Preparación de 2-Bromo-N-(1,1-dimetilpropil)benzenosulfonamida.**

A una solución de 2-metil-2-butanamina (11,4 ml, 97,8 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió, gota a gota durante un período de 10 min, una solución de cloruro de 2-bromobenzenosulfonilo (10,0 g, 39,1 mmol) en diclorometano (aproximadamente 50 ml). Después de agitar durante 15 h la reacción se concentró a vacío. El residuo se cristalizó en éter metil t-butílico proporcionando 10,5 g (87 %) de 2-bromo-N-(1,1-dimetilpropil)benzenosulfonamida en dos tandas: CLEM (espectro de ion negativo) m/z 304/306.

Etapa B. Preparación de N-(1,1-Dimetilpropil)-2-(2-propenil)benzenosulfonamida.

A una solución de 2-bromo-N-(1,1-dimetilpropil)benzenosulfonamida (5,00 g, 16,3 mmol) en dimetilformamida (seca, desgasificada con N₂, 20 ml) se añadieron aliltributilestannano (6,07 ml, 19,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (189 mg, 0,163 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 15h. La reacción se concentró a vacío y el residuo se sometió a cromatografía (sílice, gradiente de diclorometano al 40 %/hexanos hasta diclorometano) proporcionando N-(1,1-dimetilpropil)-2-(2-propenil)benzenosulfonamida (4,04 g, 92 %) como un sólido blanquecino: CLEM (espectro de ion negativo) m/z 266.

Etapa C. Preparación de 2-(2-Propenil)benzenosulfonamida.

Se añadió ácido trifluoroacético enfriado en hielo (50 ml) a N-(1,1-dimetilpropil)-2-(2-propenil)benzenosulfonamida enfriada en hielo (4,04 g, 15,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h. La reacción se concentró a vacío y el residuo se cristalizó en éter metil terc-butílico /hexanos proporcionando 2-(2-propenil)benzenosulfonamida como placas blancas (2,53 g, 85 %) en una tanda: CLEM (espectro de ion negativo) m/z 196.

Etapa D. Preparación de 3,3-dióxido de 8,8a-dihidro-1H-azirino[1,2-b][1,2]benzotiazina.

Se añadió yodo (6,51 g, 26,7 mmol) en una porción a una solución de 2-(2-propenil)benzenosulfonamida (2,53 g, 12,8 mmol) en diclorometano desgasificado con N₂ (125 ml) que contenía carbonato potásico (7,09 g, 51,3 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió cuidadosamente agua (50 ml, que contenía 2 g de metabisulfito sódico). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (25 ml). A las fases orgánicas reunidas se añadieron metanol (50 ml) y carbonato potásico 0,25 N en metanol acuoso al 70 %. Después de agitar durante 10 min, se añadió metabisulfito sódico (100 mg) para suavizar el color. Los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y más agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío proporcionando 3,3-dióxido de 8,8a-dihidro-1H-azirino[1,2-b][1,2]benzotiazina como un aceite amarillo pálido que solidificó (2,25 g, 90 %): CLEM (espectro de ion positivo) m/z 237 (M+H+CH₃CN).

Etapa E. Preparación de [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil]-2-propenil-carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Una solución de 3,3-dióxido de 8,8a-dihidro-1H-azirino[1,2-b][1,2]benzotiazina (514 mg, 2,63 mmol), trietilamina (0,37 ml, 2,6 mmol) y 2-propenammina (0,99 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se calentó a 100 °C en un tubo de presión herméticamente cerrado durante 14 h. La reacción enfriada se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo. El sólido se recogió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron secuencialmente agua (3 ml), NaOH 1N (2,9 ml) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (861 mg, 3,94 mmol). Después de agitar durante 10 min, la reacción se diluyó con agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato de

magnesio) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, gradiente de acetato de etilo al 10 % /hexanos hasta acetato de etilo) proporcionando [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil]-2-propenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (587 mg, 63 %) como un aceite incoloro: CLEM (espectro de ion negativo) m/z 351.

5 **Etapa F. Preparación de [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil]-(2-hidroxi)etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo.**

10 A una solución agitada de [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil]-2-propenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (499 mg, 1,42 mmol) en dioxano (25 ml) se añadió, secuencialmente, metaperyodato sódico (1,21 g, 5,66 mmol) y tetraóxido de osmio (2 % p/v en agua, 1,8 ml, 0,14 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la suspensión espesa se diluyó con agua (75 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con cloruro sódico saturado (50 ml), tiosulfato sódico al 5 % (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío hasta un aceite. A una solución a 0 °C de este residuo en etanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (54 mg, 1,42 mmol). Después de 10 min, se añadió acetona (1 ml) añadió. La reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua (15 ml) y diclorometano (15 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, gradiente de acetato de etilo al 50 %/hexanos hasta acetato de etilo) proporcionando [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil]-(2-hidroxi)etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo como una espuma incolora (276 mg, 55 %): CLEM (espectro de ion negativo) m/z 355.

20 **Etapa G. Preparación de 3,4,11,11a-tetrahidropirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, 6,6-dióxido.**

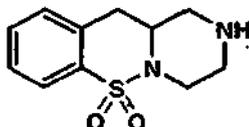
25 A una solución a 0 °C de [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil]-(2-hidroxi)etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (276 mg, 0,774 mmol) en diclorometano (5 ml, secado por un pase a través de alúmina neutra Act I) se añadieron trietilamina (0,160 ml, 1,16 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,072 ml, 0,929 mmol) secuencialmente. Después de 30 min, se añadió otra porción de 0,14 ml de cloruro de metanosulfonilo. Después de otros 20 min, la reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con bicarbonato sódico semisaturado (10 ml). La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío proporcionando una espuma incolora (349 mg). A una solución de este residuo en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió terc-butóxido potásico (99 mg, 0,883 mmol). Después de 1 h, se añadió otra porción de 10 mg de terc-butóxido potásico. Después de 10 min, la reacción se repartió entre diclorometano (75 ml) y cloruro sódico saturado (25 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, diclorometano y luego metanol al 10 % /diclorometano) y se volvió a purificar por cromatografía (sílice, gradiente de acetato de etilo al 10 % hasta acetato de etilo) proporcionando 1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, 6,6-dióxido como un aceite (151 mg, 56 %): CLEM (espectro de ion positivo) m/z 694 (2M+H).

Etapa H. Preparación de (-)-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido.

35 Se añadió ácido trifluoroacético frío (2 ml) se añadió a 1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, 6,6-dióxido frío (151 mg, 0,446 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y carbonato sódico 0,5 N (2 ml). La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Diacel Chiracel OJ, 5 x 50 cm, metanol/etanol:hexanos 1:1 al 35 % que contenía trietilamina al 0,3 %, 50 ml/min). Las fracciones que contenían el enantiómero que eluye más rápidamente se concentraron a vacío. El residuo se recogió en metanol acuoso al 50 % (1 ml) y se cargó en una columna de intercambio catiónico tipo SCX equilibrada con agua activada con 1 g de metanol. La columna se lavó con agua (5 ml) y metanol acuoso al 25 % (5 ml). La columna se eluyó con amoníaco metanólico 2N. La concentración de esta fracción a vacío proporcionó (-)-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido: CLEM (espectro de ion positivo) m/z 239.

45 **EJEMPLO 216**

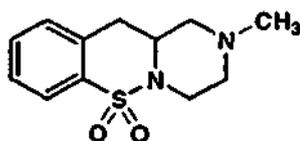
Preparación de (+)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidropirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido



Las fracciones que contenían producto de la separación cromatográfica quiral del Ejemplo 215 Etapa H se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe: CLEM (espectro de ion positivo) m/z 239.

50 **EJEMPLO 217**

Preparación de (-)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-2-metil-pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido

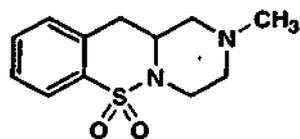


Etapas A. Preparación de (-)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-2-metil-pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido.

5 A una solución del compuesto del epígrafe del Ejemplo 215 (23,0 mg, 0,0965 mmol) en dimetilformamida (0,75 ml) se añadieron carbonato de cesio (94 mg, 0,29 mmol) y yoduro de metilo (0,0072 ml, 0,12 mmol). Después de 4,5 h, la reacción se repartió entre diclorometano (2 ml) y agua (2 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato sódico) y se concentró a vacío. El residuo se recogió en una cantidad mínima de metanol acuoso al 50 % y se cargó en una columna de intercambio catiónico tipo SCX de 1 g equilibrada con agua y activada con metanol. La columna se lavó con agua (6 ml) y metanol acuoso al 50 % (6 ml). La columna se eluyó con amoníaco metanólico 2N (8 ml). Esta fracción se concentró a vacío proporcionando (-)-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-2-metil-pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido como un sólido blanco (19 mg, 79 %): CLEM (espectro de ion positivo) m/z 253.

EJEMPLO 218

Preparación de (+)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-2-metil-pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido

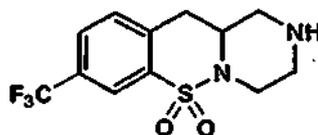


15 **Etapas A. Preparación de (+)-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-2-metil-pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido.**

Como se describe para el Ejemplo 217, el compuesto del epígrafe (20 mg, 65 %) se preparó a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 216 (29 mg, 0,122 mmol): CLEM (espectro de ion positivo) m/z 253.

EJEMPLO 219

Preparación de 1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-8-(trifluorometil)pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido



20

Etapas A. Preparación de 8,8a-Dihidro-5-(trifluorometil)-1H-azirino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 3,3-dióxido.

Como se describe en las etapas del Ejemplo 215 Etapas A-C, se preparó 2-(2-propenil)-5-trifluorometilbenzenosulfonamida a partir de cloruro de 5-trifluorometil-2-bromobenzenosulfonilo. El intermedio 2-bromo-N-(1,1-dimetil-2-propil)-5-trifluorometilbenzenosulfonamida se recrystalizó en tolueno; y N-(1,1-dimetil-2-propil)-2-(2-propenil)-5-trifluorometilbenzenosulfonamida y los intermedios 2-(2-propenil)-5-trifluorometilbenzenosulfonamida se sometieron a cromatografía usando gradientes de acetato de etilo-hexanos.

30 A una solución de 2-(2-propenil)-5-trifluorometilbenzenosulfonamida (780 mg, 2,94 mmol) en diclorometano desgasificado con nitrógeno (30 ml) que contenía carbonato potásico (1,62 g, 11,8 mmol) se añadió yodo (1,49 g, 5,88 mmol). Después de agitar durante 2h, la reacción se inactivó con tiosulfato sódico acuoso al 10 % (aproximadamente 14 ml). El diclorometano se eliminó a vacío y el residuo se diluyó con metanol (10 ml) y carbonato potásico 0,25 N en metanol acuoso al 70 %. Se añadió más metanol para producir una solución casi homogénea. Después de 10 min, la reacción se concentró a vacío para eliminar la mayor parte del metanol. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío proporcionando 8,8a-dihidro-5-(trifluorometil)-1H-azirino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 3,3-dióxido como un sólido blanco (685 mg (92 %): CLEM (espectro de ion negativo) m/z 262.

Etapas B. Preparación de 3,4-dihidro-N-(2-hidroxi-etil)-7-(trifluorometil)-2H-1,2-benzotiazina-3-metanamina, 1,1-dióxido.

40 Una solución de 8,8a-dihidro-5-(trifluorometil)-1H-azirino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 3,3-dióxido (685 mg, 0,260 mmol), etanolamina (0,785 ml, 13,0 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 100 °C durante 3 h. La reacción enfriada se concentró a vacío. El residuo se sometió a

cromatografía (sílice, gradiente de 2 %-20 % de metanol/diclorometano) proporcionando 3,4-dihidro-N-(2-hidroxietil)-7-(trifluorometil)-2H-1,2-benzotiazina-3-metanamina, 1,1-dióxido como un sólido blanco (124 mg) y otro material impuro: CLEM (espectro de ion negativo) m/z 323.

5 **Etapa C. Preparación de [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-7-(trifluorometil)-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil](2-hidroxietil)carbamato de fenilmetilo.**

10 A una solución de 3,4-dihidro-N-(2-hidroxietil)-7-(trifluorometil)-2H-1,2-benzotiazina-3-metanamina, 1,1-dióxido (124 mg, 0,382 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió, secuencialmente, carbonato sódico acuoso 0,5 N (2 ml, 1 mmol) y cloroformiato de bencilo (0,066 ml, 0,46 mmol). La reacción se agitó durante 25 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con cloruro sódico saturado (5 ml) y se concentraron a vacío. Al residuo suspendido en metanol (5 ml) se añadió hidróxido potásico 2 N (0,5 ml). Después de 15 min, la reacción se llevó hasta pH 4 con HCl 1N. La reacción se concentró a vacío para eliminar el metanol. El residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. La cromatografía de este residuo (sílice, gradiente de acetato de etilo al 30 %/hexanos hasta acetato de etilo) proporcionó 90 mg (51 %) de un

15 [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-7-(trifluorometil)-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil](2-hidroxietil)carbamato de fenilmetilo como un sólido blanco: CLEM (espectro de ion negativo) m/z 457.

Etapa D. Preparación de 3,4,11,11a-Tetrahidro-8-(trifluorometil)pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina-2(1H)-carboxilato de fenilmetilo, 6,6-dióxido.

20 A una solución a 0 °C de [(3,4-dihidro-1,1-dioxido-7-(trifluorometil)-2H-1,2-benzotiazin-3-il)metil](2-hidroxietil)carbamato de fenilmetilo (400 mg, 0,873 mmol) en diclorometano (20 ml, secada por pase a través de alúmina neutra Act I) se añadió trietilamina (0,243 ml, 1,74 mmol) y anhídrido metanosulfónico (228 mg, 1,31 mmol). Después de 3 h, se añadió otra porción de 70 mg de anhídrido metanosulfónico. Después de otra hora, se añadieron una porción de 228 mg de anhídrido metanosulfónico y una porción de 0,243 ml de trietilamina. Después de 10 min, la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (10 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío. A una solución a 0 °C de este residuo en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió, gota a gota, bis(trimetilsilil) amida de litio (1 N en tetrahidrofurano, 1,10 ml, 1,10 mmol). Después de 20 min, se añadió otra porción de 0,15 ml de bis(trimetilsilil) amida de litio, gota a gota, produciendo una solución naranja. La reacción se diluyó con cloruro sódico saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato sódico) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de acetato de etilo al 10 %/hexanos hasta acetato de etilo) proporcionando

30 3,4,11,11a-tetrahidro-8-(trifluorometil)pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina-2(1H)-carboxilato de fenilmetilo, 6,6-dióxido (321 mg, 83 %) como una espuma blanca. : CLEM (espectro de ion negativo) m/z 439.

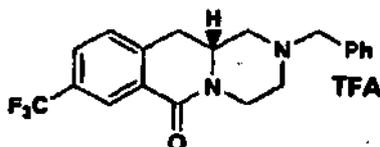
35 **Etapa E. Preparación de 1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-8-(trifluorometil)-pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina, 6,6-dióxido.**

A una solución de 3,4,11,11a-tetrahidro-8-(trifluorometil)pirazino[1,2-b][1,2]benzotiazina-2(1H)-carboxilato de fenilmetilo, 6,6-dióxido (59,0 mg, 0,134 mmol) en metanol (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd al 10 %-C (6 mg). Se cambió la atmósfera de nitrógeno por hidrógeno (proporcionado por un globo) usando 3 ciclos de bombeo/purga. La reacción se agitó durante 1 h. Se cambió la atmósfera de nitrógeno por hidrógeno y la reacción se filtró a través de Celite® AFA. La almohadilla se aclaró con metanol (1 ml). Los filtrados reunidos se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe: CLEM (espectro de ion positivo) m/z 307.

40

EJEMPLO 220 (Ejemplo de referencia)

Preparación de (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



45 **Etapa A. Preparación de éster etílico del ácido (R)-[bencil-[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-amino]-ácido.**

50 Se añadió una solución agitada de N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina (1,0 g, 3,0 mmol, Synthetech) y EDC (0,69 g, 3,6 mmol) en seco CH₂Cl₂ (15 ml), éster etílico de N-bencilglicina (0,7 g, 3,6 mmol) seguido por DMAP (0,07 g, 0,57 mmol). La reacción se agitó durante 20 h y luego se diluyó con EtOAc (70 ml), se lavó con HCl 1N (15 ml), NaHCO₃ saturado (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío proporcionando 1,5 gramos (98 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 509 (M+H).

Etapas B. Preparación de (R)-1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)piperazina-2,5-diona.

Se añadió una solución agitada de éster etílico del ácido [bencil-[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-amino]-acético (1,5 g, 2,95 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml), HCl 4N en dioxano (25 ml, Aldrich) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a vacío. El producto de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y NaHCO₃ saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío, dando un aceite transparente. El aceite se diluyó en dicloroetano (50 ml) y se agitó en un baño a 60 °C durante 2 h proporcionando 1,02 g (95 %) del producto como un sólido blanquecino. EM (ESI) 363 (M+H).

Etapas C. Preparación de (R)-1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)-piperazina.

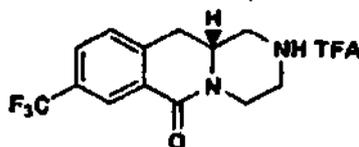
A una solución agitada de 1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)-piperazina-2,5-diona (0,53 g, 1,46 mmol) en THF seco (15 ml), se añadió lentamente LAH 1M en THF (6,14 ml, Aldrich) a 0 °C y luego se calentó hasta reflujo durante 18 h bajo argón. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con H₂O (1 ml), NaOH 1N (1 ml) y H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se filtró a través del lecho de Celite y se aclaró con THF (100 ml). El filtrado se concentró a vacío y luego se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío proporcionando 0,45 g (92 %) del producto como un aceite incoloro. EM (ESI) 335 (M+H).

Etapas D. Preparación de éster metílico del ácido (R)-4-bencil-2-(4-trifluorometil-bencil)-piperazina-1-carboxílico.

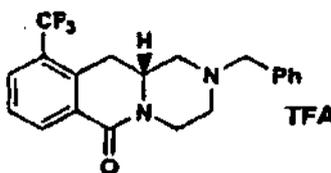
A una solución agitada de 1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)piperazina (0,44 g, 1,32 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml), se añadió cloroformiato de metilo (137 mg, 1,45 mmol) seguido por piridina (0,5 ml). La reacción se agitó durante 5 h y se concentró a vacío y se purificó por TLC prep (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5) proporcionando 0,29 g (56 %) del producto como un sólido blanco. EM (ESI) 393 (M+H).

Etapas E. Preparación de (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 4-bencil-2-(4-trifluorometil-bencil)-piperazina-1-carboxílico (160 mg, 0,4 mmol) y P₂O₅ (232 mg, 0,8 mmol) en POCl₃ (2 ml) a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió más P₂O₅ (100 mg, 0,35 mmol) y se calentó hasta 100 °C durante 24 h y luego se enfrió hasta TA dando una mezcla de reacción muy oscura. La reacción se inactivó cuidadosamente con hielo (20 g) y se ajustó el pH a 9 con solución saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío dando producto bruto. La purificación por HPLC prep (Phenomenex Luna 5u C18 21,2x100, H₂O/MeOH/TFA al 0,1 %) y liofilización proporcionó 80 mg (42 %) del producto como un aceite blanquecino. EM (ESI) 361 (M+H).

EJEMPLO 221**Preparación de (R)-8-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

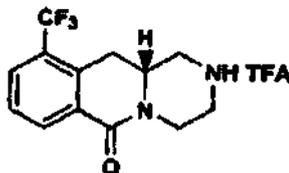
Una mezcla de (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (36 mg, 0,076 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (10 mg, Aldrich) en MeOH (2 ml) se sometió a hidrogenación a 1 atm. La reacción se agitó durante 1,5 h. y el catalizador se separó por filtración dando producto bruto. La purificación por HPLC prep (Phenomenex Luna 5u C18 21, 2x100, H₂O/MeOH/TFA al 0,1 %) y liofilización proporcionó 14,3 mg (49 %) del producto como un liofilizado blanco. EM (ESI) 271 (M+H).

EJEMPLO 222 (Ejemplo de referencia)**Preparación de (R)-2-Bencil-10-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220 sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-2-trifluorometilfenilalanina en la Etapa A. EM (ESI) 361 (M+H).

EJEMPLO 223

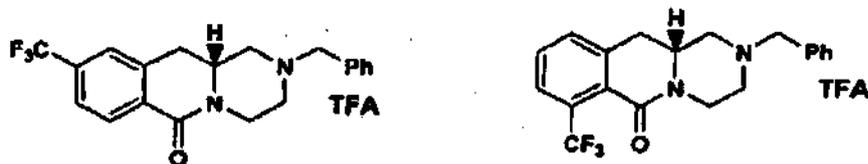
- 5 **Preparación de (R)-10-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético**



- 10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-10-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 271 (M+H).

EJEMPLOS 224 Y 225 (Ejemplo de referencia)

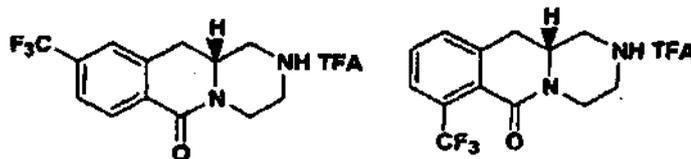
Preparación de (R)-2-Bencil-9-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (R)-2-Bencil-7-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-3-trifluorometilfenilalanina en la Etapa A y separación de regioisómeros por HPLC prep (Phenomenex Luna 5u C18 21,2x100, H2O/MeOH/TFA al 0,1 %) en la Etapa E. EM (ESI) 361 (M+H) y EM (ESI) 361 (M+H).

EJEMPLOS 226 Y 227

Preparación de (R)-9-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (R)-7-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 25 **Preparación de (R)-9-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

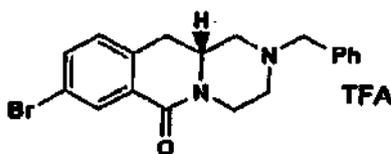
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-9-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (R)-2-. EM (ESI) 271 (M+H).

- 30 **Preparación de (R)-7-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-7-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 271 (M+H).

EJEMPLO 228 (Ejemplo de referencia)

Preparación de (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



Etapa A. Preparación de (R)-1-bencil-3-(4-bromo-bencil)-piperazina-2,5-diona.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, Etapa A - B, sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-4-bromofenilalanina en la Etapa A EM (ESI) 373 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-1-bencil-3-(4-bromo-bencil)-piperazina.

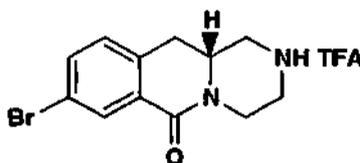
A (R)-1-bencil-3-(4-bromo-bencil)-piperazina-2,5-diona (0,5 g, 1,34 mmol) en THF (10 ml) se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 2M (2,68 ml, 5,36 mmol). La mezcla se agitó en TA bajo argón durante 4 días; se añadió más $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 2M (2,68 ml, 5,36 mmol) y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó con EtOH (3 ml) y se eliminó el disolvente en rotavap, se añadió EtOH (5 ml) y se agitó a 70 °C durante 2 hr y se concentró dando aceite incoloro como un producto bruto. EM (ESI) 345 (M+H).

Etapa C. Preparación de (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, Etapa D-E, sustituyendo 1-bencil-3-(4-trifluorometilbencil)piperazina por (R)-1-bencil-3-(4-bromo-bencil)-piperazina en la Etapa D. EM (ESI) 371 (M+H).

EJEMPLO 229

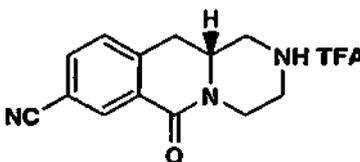
Preparación de (R)-8-Bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



A una solución agitada de (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (25 mg, 0,067 mmol) en dicloroetano seco (1,5 ml), se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (14,4 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a reflujo y se enfrió hasta TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en rotavap. Se añadió MeOH (2 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hr y se concentró a vacío. Se tomó una porción de la mitad y se purificó por HPLC prep (Phenomenex Luna 5u C 18 21,2x 100, H₂O/MeOH/TFA al 0,1 %) proporcionando 2,0 mg (15 %) del producto como un liofilizado blanco. EM (ESI) 281 (M+H).

EJEMPLO 230

Preparación de (R)-8-Ciano-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



Etapa A. Preparación de (R)-2-Bencil-8-ciano-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

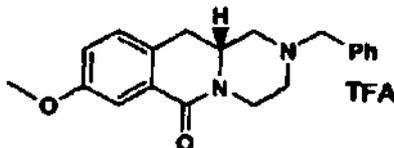
Se agitó una mezcla de (R)-2-bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (25 mg, 0,067 mmol), CuCN (12,9 mg, 0,14 mmol) y CuI (3,7 mg, 0,29 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (1,5 ml) a 190 °C durante 83 min en microondas. La reacción se enfrió hasta TA y se añadió EtOAc (20 ml) y H₂O (5 ml). Se separó por filtración el precipitado y se aclaró con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío dando producto bruto. Se purificó por TLC prep (SiO₂, 95:5, CH₂Cl₂:MeOH) proporcionando producto bruto como un aceite amarillo. EM (ESI) 318 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-8-Ciano-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 229, sustituyendo por (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-8-ciano-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 228 (M+H).

EJEMPLO 231 (Ejemplo de referencia)

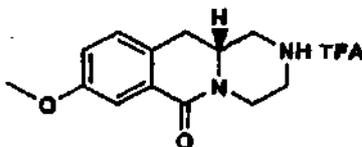
- 5 Preparación de (R)-2-Bencil-8-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220 sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-4-metoxifenilalanina en la Etapa A. EM (ESI) 323 (M+H).

EJEMPLO 232

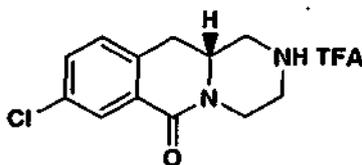
Preparación de (R)-8-Metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-8-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 233 (M+H).

EJEMPLO 233

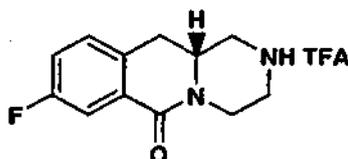
20 Preparación de (R)-8-Cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220 sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-4-clorofenilalanina en la Etapa A. Y sustituyendo (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-8-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona en el Ejemplo 230. EM (ESI) 237 (M+H).

EJEMPLO 234

Preparación de (R)-8-Fluoro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético

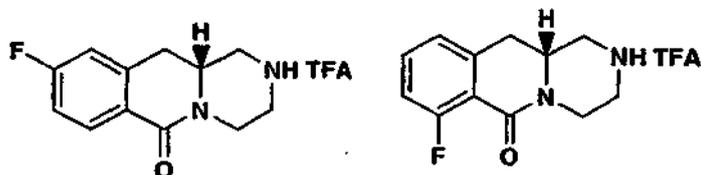


30 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220 sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-4-clorofenilalanina en la Etapa A. Y sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por

(*R*)-2-Bencil-8-fluoro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona en el Ejemplo 222. EM (ESI) 221 (M+H).

EJEMPLOS 235 Y 236

- 5 Preparación de (*R*)-9-Fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (*R*)-7-Fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 10 **Etapa A. Preparación de (*R*)-2-Bencil-9-fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (*R*)-2-Bencil-7-fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, sustituyendo N-(*t*-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(*t*-butoxicarbonil)-D-3-fluorometilfenilalanina en la Etapa A y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ (gradiente de 0-5 %) dando mezcla de regioisómeros. EM (ESI) 311 (M+H) y EM (ESI) 311 (M+H).

- 15 **Etapa B. (*R*)-9-Fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona por (*R*)-2-Bencil-9-fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 221 (M+H).

- 20 **Etapa C. (*R*)-7-Fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona por (*R*)-2-Bencil-7-fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-on. EM (ESI) 221 (M+H).

- 25 **EJEMPLOS 237 Y 238 (Ejemplo de referencia)**

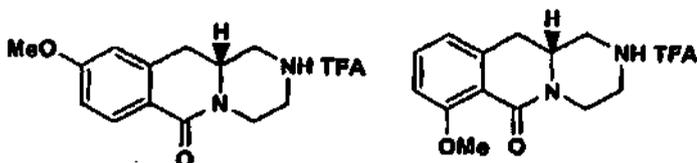
Preparación de (*R*)-2-Bencil-9-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (*R*)-2-Bencil-7-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal de ácido trifluoroacético



- 30 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, sustituyendo N-(*t*-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(*t*-butoxicarbonil)-D-3-metoxifenilalanina en la Etapa A y se purificó por TLC prep (SiO₂, 95:5, CH₂Cl₂:MeOH) dando mezcla de regioisómeros. EM (ESI) 323 (M+H) y EM (ESI) 323 (M+H).

EJEMPLOS 239 Y 240

- 35 Preparación de (*R*)-9-Metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético de y (*R*)-7-Metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético

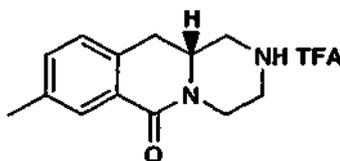


Etapa A. (R)-9-Metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo por (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-Bencil-9-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 233 (M+H).

5 Etapa B. (R)-7-Metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

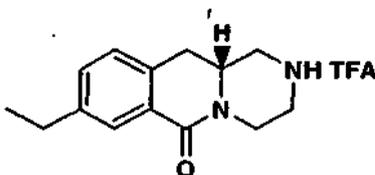
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo por (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-7-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 233 (M+H).

EJEMPLO 241**10 Preparación de (R)-8-Metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético****Etapa A. Preparación de (R)-2-Bencil-8-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

15 Una mezcla desgasificada de (R)-2-bencil-8-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (50 mg, 0,13 mmol), trimetilboroxina (25 mg, 0,20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (15 mg, 0,013 mmol) y K₂CO₃ (56 mg, 0,4 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 110 °C durante 18 h dando una mezcla de reacción pardusca oscura. La mezcla se enfrió entonces, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite y se aclaró con más acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó por TLC prep (SiO₂, 95:5, CH₂Cl₂:MeOH) dando (21 mg, 51 %) como un aceite amarillo apagado. EM (ESI) 307 (M+H).

20 Etapa D. (R)-8-Metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo por (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-8-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 217 (M+H).

EJEMPLO 242**25 Preparación de (R)-8-Etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético****Etapa A. Preparación de (R)-2-Bencil-8-vinil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

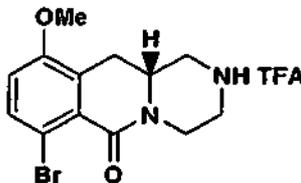
30 Una mezcla desgasificada de (R)-2-Bencil-8-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (50 mg, 0,13 mmol), tributil(vinil)estaño (64 mg, 0,20 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (9,1 mg, 0,013 mmol) y LiCl (27,5 mg, 0,65 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó a 110 °C durante 18 h dando mezcla de reacción pardusca oscura. La mezcla se enfrió entonces, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite y se aclaró con más acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó por TLC prep (SiO₂, 95:5, CH₂Cl₂:MeOH) dando (25 mg, 60 %) como un aceite amarillo apagado. EM (ESI) 319 (M+H).

35 Etapa B. (R)-8-Etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo por (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-8-vinil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 231 (M+H).

EJEMPLO 243**40 Preparación de (R)-7-Bromo-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal de ácido**

trifluoroacético



Etapa A. Preparación de (R)-1-bencil-3-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazina-2,5-diona.

5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, Etapa A - B, sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-5-bromo-2-metoxifenilalanina en la Etapa A EM (ESI) 405 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-1-bencil-3-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazina.

10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, Etapa C, sustituyendo 1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)-piperazina-2,5-diona por (R)-1-bencil-3-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazina-2,5-diona y calentar solo durante 4 horas dio el producto EM (ESI) 377 (M+H).

Etapa C. Preparación de (R)-2-Bencil-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

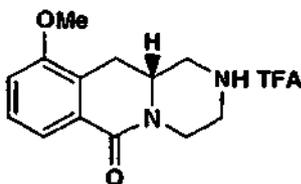
15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, Etapa D-E, sustituyendo 1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)piperazina por (R)-1-bencil-3-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazina en la Etapa D. EM (ESI) 403 (M+H).

Etapa D. (R)- 7-Bromo-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 229 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hex-ahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 311, 313 (M+H).

EJEMPLO 244

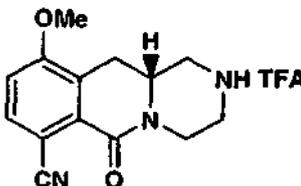
Preparación de (R)-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI)233 (M+H).

EJEMPLO 245

30 **Preparación de (R)-7-Ciano-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal de ácido trifluoroacético**



Etapa A. Preparación de (R)-2-Bencil-7-ciano-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 230, Etapa A, sustituyendo

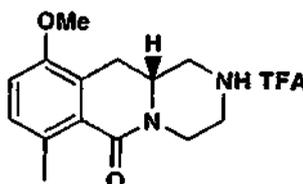
(*R*)-2-Bencil-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (*R*)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 348 (M+H).

Etapla B. Preparación de (*R*)-7-Ciano-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal de ácido trifluoroacético.

- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 229 sustituyendo (*R*)-2-Bencil-7-ciano-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (*R*)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 258 (M+H).

EJEMPLO 246

- 10 **Preparación de (*R*)-7-Metil-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal de ácido trifluoroacético**



Etapla A. Preparación de (*R*)-1-bencil-3-(5-metil-2-metoxi-bencil)-piperazina-2,5-diona.

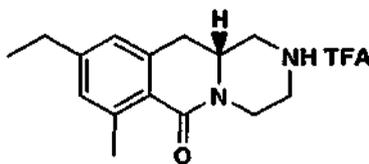
- 15 A una mezcla desgasificada de (*R*)-1-bencil-3-(5-bromo-2-metoxibencil)-piperazina-2,5-diona (1,91 g, 4,74 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,12 g, 0,14 mmol) en dioxano (18 ml), se añadió lentamente dimetil cinc 2M en tolueno (4,74 ml, 9,48 mmol) a 0 °C y se calentó a reflujo durante 1 h dando mezcla de reacción pardusca oscura. La mezcla se enfrió entonces a TA y se inactivó con metanol (10 ml) y se separó por filtración el precipitado y se aclaró con más metanol (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó (SiO₂, 95:5, CH₂Cl₂:MeOH) dando (1,33g, 83 %) como un aceite ámbar. EM (ESI) 339 (M+H).

- 20 **Etapla B. Preparación de (*R*)-7-metil-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, Etapa C - E, sustituyendo 1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)-piperazina-2,5-di-ona por (*R*)-1-bencil-3-(5-metil-2-metoxi-bencil)-piperazina-2,5-diona en la Etapa C. Y sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (*R*)-2-Bencil-7-metil-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona en el Ejemplo 221 dando un liofilizado amarillo apagado. EM (ESI) 247 (M+H).

EJEMPLO 247

Preparación de (*R*)-7-Metil-9-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 30 **Etapla A. Preparación de (*R*)-2-Bencil-7-metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

- 35 A una solución agitada de (*R*)-2-Bencil-7-metil-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (210 mg, 0,625 mmol) en diclorometano seco (7 ml), se añadió a -78 °C BBr₃ 1M en diclorometano (3,1 ml), 3,1 mmol. La reacción se agitó durante 2,5 h a TA bajo Argon. Se inactivó lentamente con MeOH (5 ml) y se concentró a vacío dando un residuo color pardusco claro. EM (ESI) 323 (M+H).

Etapla B. Preparación de (*R*)-2-Bencil-7-metil-9-bromo-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

- 40 A una solución agitada de (*R*)-2-Bencil-7-metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (190 mg, 0,59 mmol) en CH₂Cl₂ seco:metanol (4:2 ml), se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (331 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó durante 1 h bajo argon y se añadió más tribromuro de tetrabutilamonio (45 mg, 0,09 mmol). Después de 20 min se eliminó el disolvente en rotavap y luego se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con

Na₂S₂O₃ al 5 % (10 ml), NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío y se purificó por TLC prep (SiO₂, 95:5, CH₂Cl₂:MeOH) proporcionando 86 mg (36 %) del producto como un aceite color marrón apagado. EM (ESI) 401, 403 (M+H).

5 **Etapa C. Preparación de (R)-2-Bencil-7-metil-9-etil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

10 A una mezcla desgasificada de (R)-2-Bencil-7-metil-9-bromo-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (45 mg, 0,11 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,12 g, 0,14 mmol) en dioxano (1,25 ml), se añadió lentamente a 0 °C dietil cinc 1,1M en tolueno (0,21 ml, 0,22 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h dando mezcla de reacción pardusca oscura. La mezcla se enfrió entonces a TA y se inactivó con metanol (10 ml) y se separó el precipitado por filtración y se aclaró con más metanol (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó por TLC prep (SiO₂, 95:5, CH₂Cl₂:MeOH) dando (50 mg, 93 %) como un aceite amarillo apagado. EM (ESI) 351 (M+H).

Etapa D. Preparación de (R)-2-Bencil-7-metil-9-etil-10-OTf-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

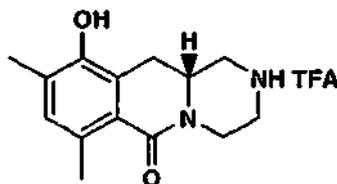
15 una solución agitada de (R)-2-Bencil-7-metil-9-etil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (50 mg, 0,14 mmol) en seco CH₂Cl₂ (3 ml), se añadió a 0 °C anhídrido trifluorometanosulfónico (48 mg, 0,17 mmol) seguido por piridina (82 mg, 1,05 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a AT bajo Argon dando una reacción color burdeos. Se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2x50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1N (10 ml), H₂O (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío proporcionando 63 mg (94 %) del producto como un aceite burdeos. EM (ESI) 483 (M+H).

20 **Etapa E. Preparación de (R)-7-metil-9-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

25 Una mezcla de (R)-2-Bencil-7-metil-9-etil-10-OTf-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (30 mg, 0,12 mmol), paladio al 10 % sobre carbón (-30 mg, Aldrich) y Et₃N (25 mg, 0,25 mmol) en MeOH (4 ml) se sometió a hidrogenación a 70 psi. La reacción se agitó durante 4 horas y el catalizador se separó por filtración dando producto bruto. La purificación por HPLC prep (Phenomenex Luna 5u C18 21,2x100, H₂O/MeOH/TFA al 0,1 %) y liofilización proporcionó 7,4 mg (17 %) del producto como un liofilizado amarillo apagado. EM (ESI) 245 (M+H).

EJEMPLO 248

Preparación de (R)-7, 9-di-metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



30 **Etapa A. Preparación de (R)-2-Bencil-7,9-di-metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

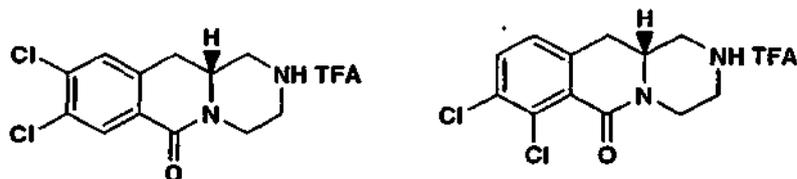
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 247, Etapa C, sustituyendo dietil cinc 1,1M en tolueno por dietil cinc 1,0 M en tolueno. EM (ESI) 337 (M+H).

35 **Etapa B. Preparación de (R)-7, 9-dimetil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-7,9-dimetil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 247 (M+H).

40 **EJEMPLOS 249 Y 250**

Preparación de (R)-8,9-Di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (R)-7,8-Di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



Etapa A. (R)-2-Bencil-8,9-di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (R)-2-Bencil-7,8-di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

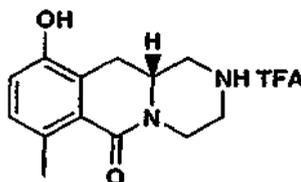
- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220 sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-3,4,di-clorofenilalanina en la Etapa A. EM (ESI) 271, 273 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-8,9-Di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal de ácido trifluoroacético y (R)-7,8-Di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

- 10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 229 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-8,9-di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 271, 273 y 271, 273 (M+H).

EJEMPLO 251

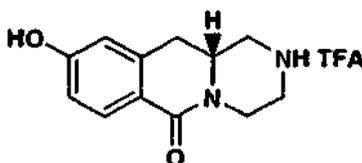
- 15 **Preparación de (R)-7-Metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal de ácido trifluoroacético**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-Bencil-7-Metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 233 (M+H).

20 EJEMPLO 252

Preparación de (R)-9-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



Etapa A. Preparación de (R)-2-Bencil-9-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

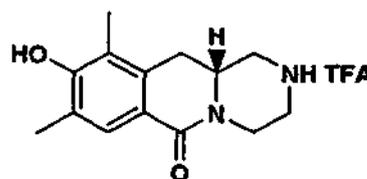
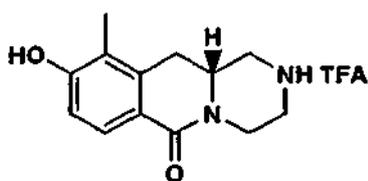
- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 247, Etapa A, sustituyendo (R)-2-Bencil-7-metil-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-9-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 309 (M+H).

Etapa B. Preparación de (R)-9-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

- 30 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-9-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 219 (M+H).

EJEMPLOS 253 Y 254

- 35 **Preparación de (R)-9-Hidroxi-10-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal de ácido trifluoroacético y (R)-9-Hidroxi-8,10-dimetil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético**



Etapa A. Preparación de (R)-2-Bencil-9-Hidroxi-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (R)-2-Bencil-9-Hidroxi-8,10-di-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 247, Etapa B, sustituyendo (R)-2-Bencil-7-metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-9-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y separación del producto monobromado, EM (ESI) 387, 389 (M+H), y el producto dibromado. EM (ESI) 467 (M+H)

Etapa B. Preparación de (R)-2-bencil-9-Hidroxi-10-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 246, Etapa A, sustituyendo (R)-1-bencil-3-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazina-2,5-diona por (R)-2-Bencil-9-Hidroxi-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 323 (M+H).

Etapa C. Preparación de (R)-2-bencil-9-Hidroxi-8,10-dimetil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 246, Etapa A, sustituyendo (R)-1-bencil-3-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazina-2,5-diona por (R)-2-Bencil-9-Hidroxi-8,10-di-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 337 (M+H).

Etapa D. Preparación de (R)-9-Hidroxi-10-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

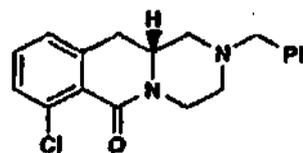
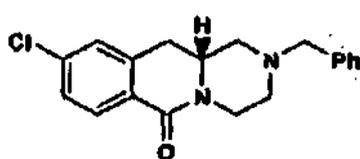
20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-bencil-9-Hidroxi-10-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 233 (M+H).

Etapa E. Preparación de (R)-9-Hidroxi-8,10-dimetil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-bencil-9-Hidroxi-8,10-dimetil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 247 (M+H).

EJEMPLOS 255 Y 256 (Ejemplo de referencia)

30 **Preparación de (R)-2-Bencil-9-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (R)-2-Bencil-7-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona**



35 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-3-clorofenilalanina en la Etapa A y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ (gradiente de 0-5 %) dando una mezcla de regioisómeros (9-Cl: 7-Cl = 3 : 1). Se separó la mitad de la mezcla por HPLC preparativa quiral (columna OJ, iPrOH al 15 % en heptano). EM (ESI) 327 (M+H) y EM (ESI) 327 (M+H).

EJEMPLOS 257 Y 258

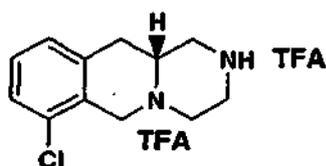
40 **Preparación de (R)-9-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (R)-7-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 229 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por una mezcla de (R)-2-Bencil-9-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (R)-2-Bencil-7-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 237 (M+H) y 237 (M+H).

EJEMPLO 259

Preparación de (R)-7-cloro-2,3,4,6,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1,2-b]isoquinolina, sal del ácido di-trifluoroacético



10 Etapa A. Preparación de (R)-7-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico.

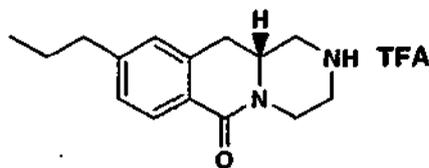
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 229, sustituyendo (R)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-7-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. El producto bruto deseado se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior EM (ESI) 237 (M+H).

15 Etapa B. Preparación de (R)-7-cloro-2,3,4,6,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1,2-b]isoquinolina, sal del ácido di-trifluoroacético.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220 Etapa C, sustituyendo 1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)-piperazina-2,5-diona por (R)-7-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico. La purificación por HPLC prep (Phenomenex Luna 5u C18 21,2x100, H₂O/MeOH/TFA al 0,1 %) y liofilización proporcionó el producto como un sólido color castaño. EM (ESI) 223, 225 (M+H).

EJEMPLO 260

25 Preparación de (R)-9-propil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



30 Etapa A. Preparación de (R)-2-Bencil-9-propil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

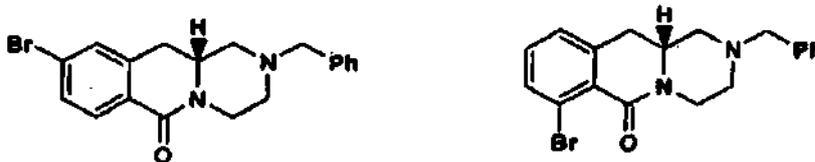
Una mezcla de (R)-9-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (50 mg, 0,15 mmol), bis (tri-*t*-butilfosfina) paladio (2,3 mg, 0,0045 mmol), ácido propilborónico (16 mg, 0,18 mmol), y fluoruro potásico (19 mg, 0,33 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 ml) se desgasificó, se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 6h bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró dando el producto deseado que se usó para la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (ESI) 335 (M+H).

35 Etapa B. Preparación de (R)-9-propil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (R)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-9-propil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 245 (M+H).

EJEMPLOS 261 Y 262 (Ejemplo de referencia)

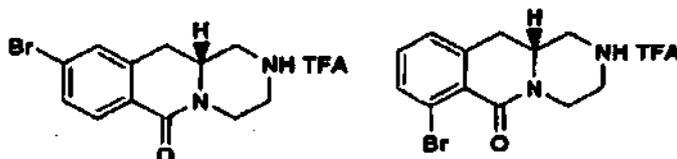
Preparación de (*R*)-2-Bencil-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (*R*)-2-Bencil-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona



- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-3-bromofenilalanina en la Etapa A y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ (gradiente de 0-4 %) dando una mezcla de regioisómeros. EM (ESI) 371, 373 (M+H) y EM (ESI) 371, 373 (M+H).

EJEMPLOS 263 Y 264

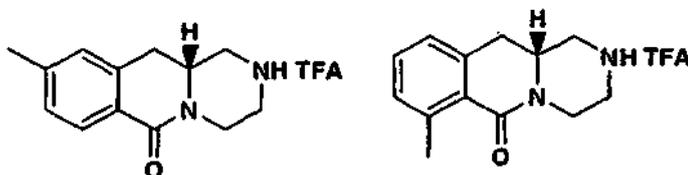
- 10 Preparación de (*R*)-9-bromo-1-2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (*R*)-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 229 sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por una mezcla de (*R*)-2-Bencil-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (*R*)-2-Bencil-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 281, 283 (M+H) y 281, 283 (M+H).

EJEMPLOS 265 Y 266

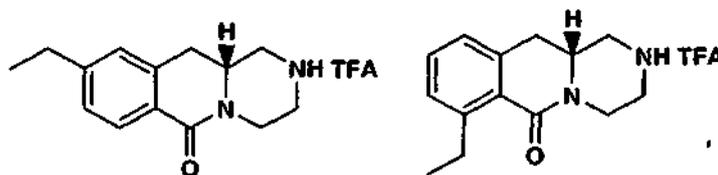
- 20 Preparación de (*R*)-9-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (*R*)-7-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 241 sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por una mezcla de (*R*)-2-Bencil-9-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (*R*)-2-Bencil-7-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 217 (M+H) y EM (ESI) 217 (M+H).

EJEMPLOS 267 Y 268

- 30 Preparación de (*R*)-9-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (*R*)-7-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético

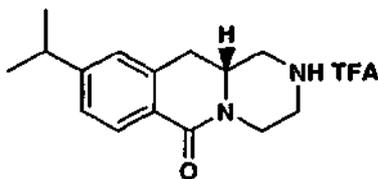


Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 242 sustituyendo

(*R*)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]iso-quinolin-6-ona por una mezcla de (*R*)-2-Bencil-9-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona y (*R*)-2-Bencil-7-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 221 (M+H) y EM (ESI) 221 (M+H).

EJEMPLO 269

- 5 **Preparación de (*R*)-9-isopropil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético**



Etapa A. Preparación de (*R*)-2-Bencil-9-isopropenil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona.

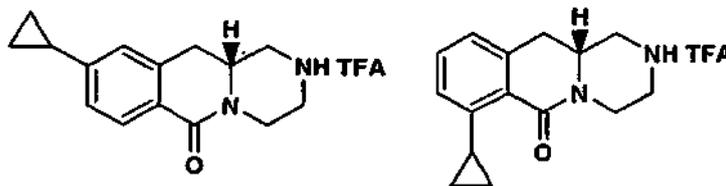
- 10 Una mezcla desgasificada de (*R*)-2-Bencil-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona con (*R*)-2-Bencil-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (9-Br : 7-Br = 1 : 2, 100 mg, 0,27 mmol), ácido isopropenilborónico (46 mg, 0,54 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (16 mg, 0,013 mmol) y K₂CO₃ (82 mg, 0,59 mmol) en DME (2 ml) y agua (0,6 ml) se calentó a 80 °C durante 9 h dando mezcla de reacción pardusca oscura. La mezcla se enfrió entonces, se inactivó con 10 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío dando el producto deseado como un aceite pardo (no se observó producto isomérico 7). EM (ESI) 333 (M+H). El producto bruto se usó para la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapa B. (*R*)-9-Isopropil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.

- 20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona por (*R*)-2-Bencil-9-isopropenil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona. El producto deseado se obtuvo como un liofilizado blanco (27 mg, 42 % para las 2 etapas). EM (ESI) 245 (M+H).

EJEMPLOS 270 Y 271

- 25 **Preparación de (*R*)-9-ciclopropil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético y (*R*)-7-ciclopropil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético**



Etapa A. Preparación de (*R*)-2-Bencil-9-isopropenil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona.

- 30 Una mezcla desgasificada de (*R*)-2-Bencil-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona con (*R*)-2-Bencil-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (9-Br : 7-Br = 1 : 2, 100 mg, 0,27 mmol), ácido isopropenilborónico (46 mg, 0,54 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (16 mg, 0,013 mmol) y K₂CO₃ (82 mg, 0,59 mmol) en DME (2 ml) y agua (0,6 ml) se calentó a 80 °C durante 9 h dando mezcla de reacción pardusca oscura. La mezcla se enfrió entonces, se inactivó con 10 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío dando el producto deseado como aceite pardo (no se observó producto isomérico 7). EM (ESI) 333 (M+H). El producto bruto se usó para la etapa siguiente sin purificación posterior.

- 35 **Etapa B. (*R*)-8-Etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético.**

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221 sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona por (*R*)-2-Bencil-9-isopropenil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona. El producto deseado se obtuvo como un liofilizado blanco (27 mg, 42 % para las 2 etapas). EM (ESI) 245 (M+H).

- 40 **EJEMPLOS 272 Y 273**

Preparación de (*R*)-9-Ciano-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido

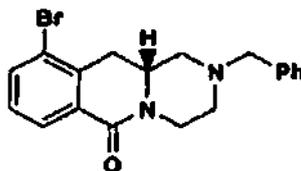
trifluoroacético, y de (*R*)-7-Ciano-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 230, sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por una mezcla de (*R*)-2-Bencil-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (*R*)-2-Bencil-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 228 (M+H).

EJEMPLO 274 (Ejemplo de referencia)

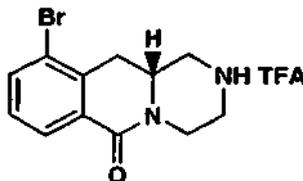
Preparación de (*R*)-2-Bencil-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona



- 10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 220, sustituyendo N-(t-butoxicarbonil)-D-4-trifluorometilfenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-D-2-bromofenilalanina en la Etapa A y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ (gradiente de 0-4 %) dando el producto deseado como un aceite amarillento. EM (ESI) 371, 373 (M+H).

15 EJEMPLO 275

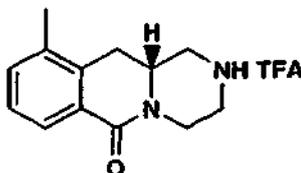
Preparación de (*R*)-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 229 sustituyendo (*R*)-2-Bencil-8-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por una mezcla de (*R*)-2-Bencil-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona. EM (ESI) 281, 283 (M+H).

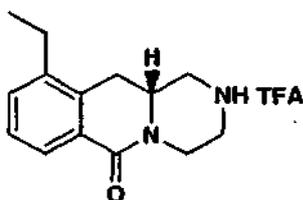
EJEMPLO 276

Preparación de (*R*)-10-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético



- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 266 sustituyendo una mezcla de (*R*)-2-Bencil-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (*R*)-2-Bencil-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (*R*)-2-Bencil-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, y sustituyendo ácido isopropenilborónico por ácido metilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 217 (M+H).

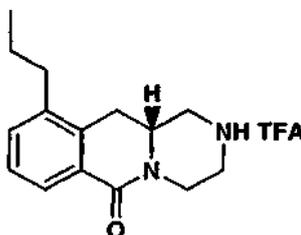
EJEMPLO 277

Preparación de (R)-10-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético

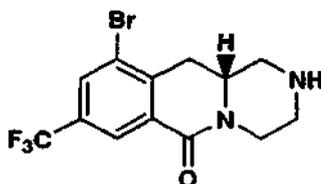
- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 242 sustituyendo una mezcla de (R)-2-Bencil-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (R)-2-Bencil-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, y sustituyendo ácido isopropenilborónico por trivinilciclotriboroxano en la Etapa A. EM (ESI) 231 (M+H).

EJEMPLO 278

- 10 **Preparación de (R)-10-propil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético**



- 15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 242 sustituyendo una mezcla de (R)-2-Bencil-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona y (R)-2-Bencil-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona por (R)-2-Bencil-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, y sustituyendo ácido isopropenilborónico por ácido cis-propenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 245 (M+H).

EJEMPLO 279**Preparación de (R)-10-bromo-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona**

20

Etapa A. Preparación de (R)-8 trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 221. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, cloruro de metileno:metanol:trietilamina 95:5:1) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 271 (M+H).

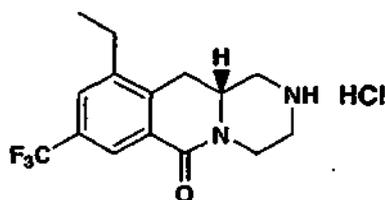
- 25 **Etapa B. Preparación de (R)-10-bromo-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

- Una solución de (R)-8 trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (245 mg, 0,9 mmol) en H₂SO₄ (2 ml) se trató con NBS (210 mg, 1,17 mmol) a temperatura ambiente. Después de 48 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (15 ml). La solución se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. La purificación del aceite por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, cloruro de metileno/metanol/trietilamina 96:4:1) proporcionó (R)-10-bromo-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (80 mg, 25 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) 349 (M+H).

30

EJEMPLO 280

Preparación de (R)-10-etil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico



5 **Etapa A. Preparación de (R)-2-N-(t-butoxicarbonil)-10-bromo-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona.**

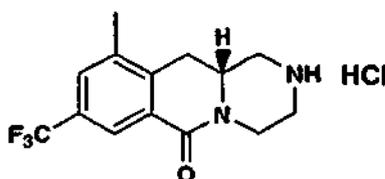
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 sustituyendo (6)-1,3,4,10b-tetrahydro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isindol-6(2H)-ona por (R)-10-bromo-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, en la Etapa A. EM (ESI) 359 (M+H).

10 **Etapa B. Preparación de (R)-10-etil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico.**

A una mezcla de (R)-2-N-(t-butoxicarbonil)-10-bromo-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona (61 mg, 0,135 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (33 mg, 0,135 mmol) en DME (2 ml) se añadió K_2CO_3 (20 mg, 0,135 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se desgasificó a presión reducida y se purgó con argón; se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el alqueno 6a bruto como un aceite amarillo. EM (ESI) 340 (M+H). Se disolvió (R)-2-N-(t-butoxicarbonil)-10-etil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona en EtOH (2 ml) y se sometió a hidrogenación [Pd al 10 %/C (50 mg), H_2 (30 psi)]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, y luego se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc 4:1). El material resultante se desprotegió usando HCl 4N en 1,4-dioxano (200 ml, 0,8 mmol), seguido por trituración con éter dietílico, proporcionando el producto deseado (18 mg, 40 % en las 3 etapas) como un sólido blanco. EM (ESI) 299 (M+H).

EJEMPLO 281

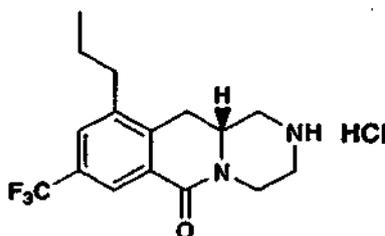
25 **Preparación de (R)-10-metil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 280 sustituyendo complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina por trimetilboroxano y excluyendo la hidrogenación en la Etapa B. EM (ESI) 285 (M+H).

30 **EJEMPLO 282**

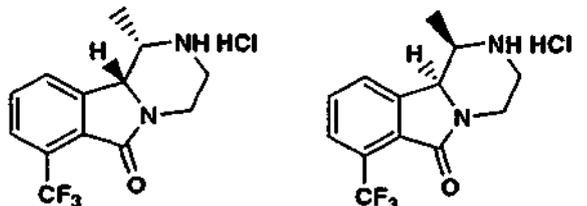
Preparación de (R)-10-propil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico



35 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 280 sustituyendo complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano por ácido cis-propenilborónico piridina en la Etapa B. EM (ESI) 313 (M+H).

EJEMPLOS 283 Y 284

Preparación de (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,10*bS*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico



5

Etapas A. Preparación de *N,N*-dietil-2-carboxaldehído-6-trifluorometilbenzamida.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A-B, sustituyendo ácido 2-trifluorometoxibenzoico por ácido 2-trifluorometilbenzoico en la Etapa A. EM (ESI) 274 (M+H).

Etapas B. Preparación de 3-hidroxi-7-(trifluorometil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona.

- 10 A *N,N*-dietil-2-carboxaldehído-6-trifluorometilbenzamida (23,3 g, 85 mmol) de la Etapa A se añadió cloruro de hidrógeno acuoso 6*N* (500 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 12 horas. La reacción se enfrió entonces hasta 23 °C y se extrajo con acetato de etilo (x6). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo resultante se trituró con hexanos y se secó en un horno de vacío proporcionando 3-hidroxi-7-(trifluorometil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (16,2 g, 88 %) como un sólido beige. EM (ESI) 219 (M+H).
- 15

Etapas C. Preparación de 2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1*H*)-ona.

- A 3-hidroxi-7-(trifluorometil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (5,6 g, 25,7 mmol) de la Etapa B en ácido acético al 10 % en 1,2-dicloroetano (250 ml) se añadió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)etilendiamina (3,7 ml, 23,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (7,4 g, 35,1 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 14 hr.
- 20 La reacción se enfrió hasta 23 °C, se diluyó con cloruro sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo 0-80 % en hexanos) proporcionando 2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1*H*)-ona (7,9 g, 89 %) como un sólido oleoso blanquecino. EM (ESI) 345 (M+H).

- 25 **Etapas D. Preparación de (6)-2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1-(1-hidroxi)etil]-1,3-dihidro-4-trifluoro-metil-isoindol-3(1*H*)-ona.**

- A 2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1*H*)-ona (2,31 g, 6,71 mmol) de la Etapa C en tetrahidrofurano a -78 °C se añadió *sec*-butil litio (12,3 ml, 14,8 mmol; ACROS, valorado con ácido difenilacético valorado, 1,2 M) en ciclohexano/hexano (92/8) en una porción. Después de agitar la reacción a -78 °C durante 15 min,
- 30 se añadió acetaldehído (1,88 ml, 33,6 mmol) en una porción. La solución pardo-verde se calentó hasta 0 °C durante 5 min y luego se inactivó con cloruro de hidrógeno acuoso (1*N*) y cloruro sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3), y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-50 % acetato de etilo en hexanos) proporcionando (6)-2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1-(1-hidroxi)etil]-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1*H*)-ona (2,2 g, 84 %) como un sólido espumado blanco. EM (ESI) 389 (M+H).
- 35

Etapas E. Preparación de (6)-2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1-(1-oxo)etil]-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1*H*)-ona.

- A (6)-2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1-(1-hidroxi)etil]-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1*H*)-ona (2,2 g, 5,7 mmol) de la Etapa C en diclorometano a 23 °C se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,4 g, 7,9 mmol) en una porción. Después de 20 min, la reacción se inactivó con metanol (10 ml) y se concentró. La mezcla blanca resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo 0-50 % en hexanos) proporcionando (6)-2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1-(1-oxo)etil]-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1*H*)-ona (1,9 g, 86 %) como un sólido blanco. EM (ESI) 387 (M+H).
- 40

- 45 **Etapas F. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-3,4-dihidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona.**

Se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (5 ml) a una mezcla de éter dietílico (20 ml) y (6)-2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1-(1-oxo)etil]-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1*H*)-ona (1,9 g, 4,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 min y se volvió una solución amarilla. La solución se concentró hasta

- sequedad, y se añadió tolueno (5 ml). La mezcla se concentró de nuevo hasta sequedad, y se repitió este procedimiento. Finalmente, el residuo se trató con diclorometano (5 ml) y se concentró hasta un sólido naranja amarillo. Se añadió al residuo dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,8 g, 22 mmol), y la mezcla se calentó hasta 55 °C. A esta mezcla se añadió 4-(dimetilamino)-piridina (1,2 g, 9,8 mmol). Después de 5 min, se purificó la solución pardo naranja directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) proporcionando *N*-(*t*-butoxicarbonil)-3,4-dihidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (1,5 g, 83 %) como un sólido amarillo. EM (ESI) 369 (M+H).

Etapas G. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona.

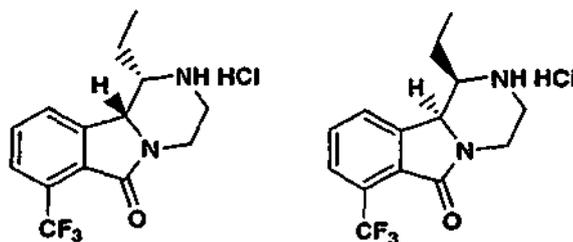
- 10 A una solución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-3,4-dihidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (0,20 g, 0,54 mmol) en metanol (10 ml) se añadió paladio sobre carbón (20 mg, 10 % en peso; Aldrich). La mezcla resultante se desgasificó (vacío luego argón, x3) y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante 12 hr. La mezcla se filtró seguidamente y se concentró el filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionando
- 15 *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (0,19 g, 94 %) como un sólido blanco. EM (ESI) 371 (M+H).

Etapas H. Preparación de (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,10*bS*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

- 20 La mezcla de enantiómeros contenida en *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona (81 mg, 0,22 mmol) se separó por HPLC quiral usando una columna AD con heptano al 90 % que contenía dietilamina al 0,1 % y MeOH:EtOH al 10 % 1:1 que contenía dietilamina al 0,1 %. Los sólidos resultantes se volvieron a purificar individualmente por cromatografía en columna ultrarrápida ISCO (SiO₂, acetato de etilo el 0-50 % en hexanos) proporcionando 35 mg del enantiómero (1*S*,10*bR*) y 36 mg del enantiómero (1*R*,10*bS*)
- 25 como sólidos blancos. Los sólidos se disolvieron individualmente en éter seco (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico (1 ml). Las reacciones se agitaron durante 5 min y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. Los sólidos se disolvieron en agua y se liofilizó proporcionando 28 mg (cuant) del enantiómero (1*S*, 10*bR*) y 28 mg (93 %) del enantiómero (1*R*,10*bS*) como sólidos blancos. EM (ESI) 271 (M-Cl).

EJEMPLOS 285 Y 286

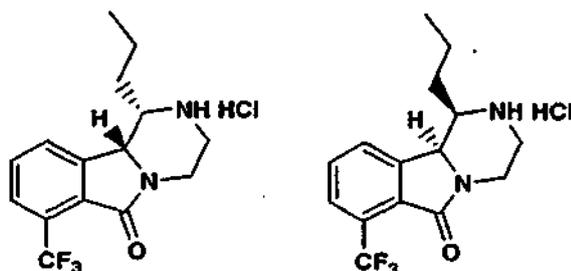
- 30 **Preparación de (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,10*bS*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



- 35 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 283, Etapas A-H, sustituyendo acetaldehído por propionaldehído en la Etapa D y *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa H. EM (ESI) 285 (M-Cl).

EJEMPLOS 287 Y 288

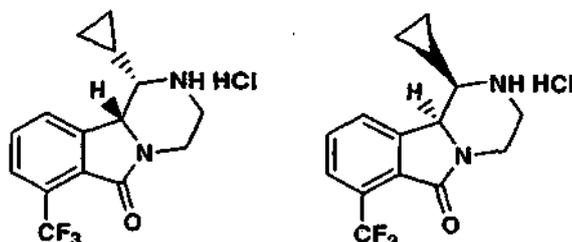
- 40 **Preparación de (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-propil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,10*bS*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-propil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico**



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 283, Etapas A-H, sustituyendo acetaldehído por butiraldehído en la Etapa D, *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-propil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona en la Etapa H, y heptano al 90 % que contenía dietilamina al 0,1 % por heptano al 80 % que contenía dietilamina al 0,1 % en la Etapa H. EM (ESI) 299 (M-CI).

EJEMPLOS 289 Y 290

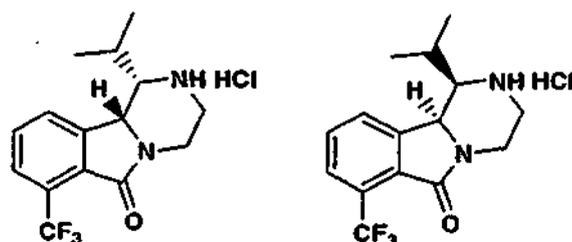
Preparación de (1*S*,10b*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-ciclopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,10b*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-ciclopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a] isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 283, Etapas A-H, sustituyendo acetaldehído por ciclopropano-carbaldehído en la Etapa D y *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-ciclopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa H. EM (ESI) 297 (M-CI).

EJEMPLOS 291 Y 292

Preparación de (1*S*,10b*R*)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,10b*S*)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de (6)-2-[2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1-(1-oxo-2-metilpropil)-1,3-dihidro-4-trifluorometil-isoindol-3(1H)-ona.

Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 283, Etapas A-F, sustituyendo acetaldehído por 2-metilpropionaldehído en la Etapa D. EM (ESI) 515 (M+H).

Etapa B. Preparación de (6)-1,3,4,10b-tetrahydro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

A (6)-2-[2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-1-(1-oxo-2-metilpropil)-1,3-dihidro-4-trifluorometil-iso-indol-3(1H)-ona (277 mg, 0,54 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado. La mezcla resultante se agitó durante 35 min y se convirtió en una solución amarilla. La solución se concentró hasta sequedad, y se añadió tolueno (5 ml). La mezcla se concentró de nuevo hasta sequedad, y se repitió este procedimiento. Finalmente, el residuo se trató con

diclorometano (5 ml) y se concentró hasta un sólido amarillo naranja. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y paladio sobre carbón (20 mg, 10 % en peso; Aldrich) se añadió en una porción bajo una corriente de argón. La mezcla resultante se desgasificó (vacío y luego argón, x3) y se sometió a atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante 11 días. La mezcla se filtró entonces y se concentró el filtrado. El residuo se trató con hidróxido amónico acuoso saturado, se concentró, y el sólido blanco resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionando (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (151 mg, 94 %) como un residuo blanco. EM (ESI) 299 (M+H).

Etapa C. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

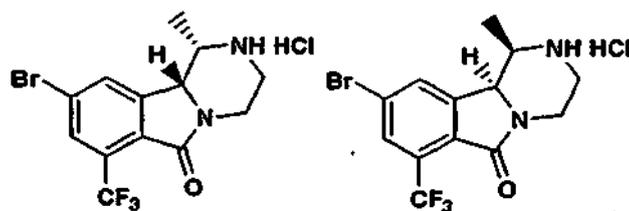
A (6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (0,151 g, 0,51 mmol) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,59 g, 2,7 mmol), y la mezcla se calentó hasta 55 °C. A esta mezcla se añadió 4-(dimetilamino)-piridina (0,12 g, 1,0 mmol). Después de 5 min, se purificó la solución naranja pardo directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionando *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (0,089 g, 44 %) como un sólido amarillo. EM (ESI) 399 (M+H).

Etapa C. Preparación de (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,10*bS*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 283, Etapa H, sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 299 (M-Cl).

EJEMPLO 293 Y 294

Preparación de (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1*R*,10*bS*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (364 mg, 0,98 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante cinco minutos y luego se concentró. El residuo resultante se trató con ácido sulfúrico acuoso concentrado (2,0 ml) y *N*-bromosuccinimida (193 mg, 1,1 mmol). La solución parda resultante se desgasificó (vacío y luego argón), se cubrió con una lámina de aluminio y se agitó en la oscuridad durante 24 h. La reacción se diluyó entonces con agua helada y se basificó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (exceso). Después de 1 hr, la reacción se lavó con acetato de etilo (3 x50 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) proporcionando *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (261 mg, 59 %) como un sólido espumoso blanco. EM (ESI) 449, 451 (M+H).

Etapa B. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona y *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1*R*,10*bS*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.

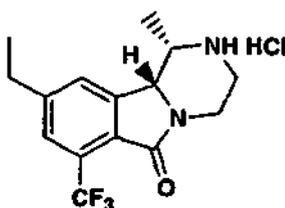
La mezcla de enantiómeros contenida en *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(6)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (498 mg, 1,1 mmol) se separó por HPLC quiral usando una columna AD con heptano al 90 % con dietilamina al 0,1 % y MeOH:EtOH 1:1 al 10 % con dietilamina al 0,1 %. Los sólidos resultantes se volvieron a purificar individualmente por cromatografía en columna ultrarrápida ISCO (SiO₂, acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionando 155 mg del enantiómero (1*S*,10*bR*) y 156 mg del enantiómero (1*R*,10*bS*) como sólidos blancos. EM (ESI) 449, 451 (M+H).

Etapa C. Preparación de (1S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico y (1R,10bS)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.

- 5 A *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (16,7 mg, 0,037 mmol) y *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1R,10bS)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona (17,8 mg, 0,040 mmol) se añadió (en matraces separados) éter seco (1 ml) y ácido clorhídrico (1 ml). Los reaccionantes se agitaron durante 5 min y luego se concentró a vacío hasta un sólido blanco. Los sólidos se disolvieron en agua y se liofilizó proporcionando 12 mg (84 %) del enantiómero (1S,10bR) y 13 mg (88 %) del enantiómero (1R,10bS) como sólidos blancos. EM (ESI) 271 (M-Cl).

10 **EJEMPLO 295**

Preparación de (1S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 15 **Etapa A. Preparación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona.**

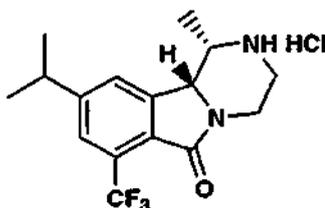
Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 122, Etapas B-C, sustituyendo *N,N*-dietil-4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzamida por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona en la Etapa B. EM (ESI) 399 (M+H).

- 20 **Etapa B. Preparación de (1S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.**

- 25 Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 2, Etapa B, sustituyendo *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(*R*)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona por *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(1S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona. EM (ESI) 299 (M-Cl).

EJEMPLO 296

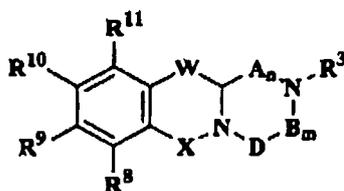
Preparación de (1S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico



- 30 Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 295, Etapas A-B, sustituyendo complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina por ácido isopropenilborónico en la Etapa A. EM (ESI) 313 (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

5 o estereoisómeros o formas de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

A es CR^1R^2 ;

B es CH_2 ;

D es CR^6R^7 ;

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, $CR^{12}R^{13}$, O, S, NR^{16} y CO;

10 X es CH_2 o CO;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

15 cada uno de R^1 , R^2 , R^6 y R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , cicloalquilo C_4-C_{10} , alquil C_1-C_6 -arilo, alquil C_1-C_6 -heteroarilo, arilo y heteroarilo, en los que cada alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_6 -arilo, alquil C_1-C_6 -heteroarilo, arilo y heteroarilo, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , oxi-alquilo C_1-C_6 , oxi-alqueno C_2-C_6 , oxi-alquinilo C_2-C_8 , oxi-cicloalquilo C_4-C_{10} , oxi-perfluoroalquilo C_1-C_6 , $-OCF_3$, tio-alquilo C_1-C_6 , tio-alqueno C_2-C_6 , tio-alquinilo C_2-C_8 , tioarilo, tiorheteroarilo, tio-cicloalquilo C_4-C_{10} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, nitrilo, halógeno, carboamino-alquilo C_1-C_6 , carboamino-alqueno C_2-C_6 , carboamino-alquinilo C_2-C_8 , carboaminoarilo, carboamino-cicloalquilo C_4-C_{10} , carbo-alquilo C_1-C_6 , carbo-alqueno C_2-C_6 , carbo-alquinilo C_2-C_8 , carboarilo, carbo-cicloalquilo C_4-C_{10} , carboheterociclilo, carboheteroarilo, carboaminoheterociclilo, carboamino-heteroarilo, aminocarbo-alquilo C_1-C_6 , aminocarbo-alqueno C_2-C_6 , aminocarbo-alquinilo C_2-C_8 , aminocarboarilo, aminocarbo-cicloalquilo C_4-C_{10} , aminocarboheterociclilo, aminocarboheteroarilo, oxicarboamino-alquilo C_1-C_6 , oxicarboamino-alqueno C_2-C_6 , oxicarboamino-alquinilo C_2-C_8 , oxicarboaminoarilo, oxicarboamino-cicloalquilo C_4-C_{10} , oxicarboaminoheterociclilo, oxicarboaminoheteroarilo, aminocarboxi-alquilo C_1-C_6 , aminocarboxi-alqueno C_2-C_6 , aminocarboxi-alquinilo C_2-C_8 , aminocarboxiarilo, aminocarboxi-cicloalquilo C_4-C_{10} , aminocarboxiheterociclilo, aminocarboxiheteroarilo, aminocarboamino-alquilo C_1-C_6 , aminocarboamino-alqueno C_2-C_6 , aminocarboamino-alquinilo C_2-C_8 , aminocarboaminoarilo, aminocarboamino-cicloalquilo C_4-C_{10} , aminocarboamino-heterociclilo, aminocarboaminoheteroarilo, perfluoro-alquilo C_1-C_6 , CF_3 , perfluoro-alqueno C_2-C_6 , perfluoro-alquinilo C_2-C_8 , oxiarilo, oxiheteroarilo, amino-alquilo C_1-C_6 , amino-alqueno C_2-C_6 , amino-alquinilo C_2-C_8 , aminoarilo, aminoheteroarilo, amino-cicloalquilo C_4-C_{10} , aminoheterociclilo, alquilamino C_1-C_6 , alquenoilamino C_2-C_6 , alquenoilamino C_2-C_8 , arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino C_4-C_{10} , carboxi-alquilo C_1-C_6 , carboxi-alqueno C_2-C_6 , carboxi-alquinilo C_2-C_8 , carboxiarilo, carboxiheteroarilo, carboxi-cicloalquilo C_4-C_{10} , carboxiheterociclilo, oxicarbo-alquilo C_1-C_6 , oxicarbo-alqueno C_2-C_6 , oxicarbo-alquinilo C_2-C_8 , oxicarboheteroarilo, oxicarbo-cicloalquilo C_4-C_{10} , oxicarboheterociclilo, sulfoamino-alquilo C_1-C_6 , sulfoamino-alqueno C_2-C_6 , sulfoamino-alquinilo C_2-C_8 , sulfoaminoarilo, sulfoaminoheteroarilo, sulfoamino-cicloalquilo C_4-C_{10} , sulfoaminoheterociclilo, aminosulfo-alquilo C_1-C_6 , aminosulfo-alqueno C_2-C_6 , aminosulfo-alquinilo C_2-C_8 , aminosulfo-cicloalquilo C_4-C_{10} , aminosulfoarilo, aminosulfoheteroarilo, aminosulfoheterociclilo, sulfo-alquilo C_1-C_6 , sulfo-alqueno C_2-C_6 , sulfo-alquinilo C_2-C_8 , sulfo-cicloalquilo C_4-C_{10} , sulfoarilo, sulfoheteroarilo, sulfoheterociclilo y cicloalquilo C_4-C_{10} ;

40 R^3 es H o alquilo C_1-C_4 ;

45 cada uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , oxi-alquilo C_1-C_6 , oxi-alqueno C_2-C_6 , oxi-alquinilo C_2-C_8 , oxi-cicloalquilo C_4-C_{10} , oxiperfluoro-alquilo C_1-C_6 , $-OCF_3$, tio-alquilo C_1-C_6 , tio-alqueno C_2-C_6 , tio-alquinilo C_2-C_8 , tioarilo, tiorheteroarilo, tio-cicloalquilo C_4-C_{10} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, perfluoro-alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, oxiarilo, oxiheteroarilo, amino-alquilo C_1-C_6 , amino-alqueno C_2-C_6 , amino-alquinilo C_2-C_8 , aminoarilo,

aminoheteroarilo, amino-cicloalquilo C₄-C₁₀ y cicloalquilo C₄-C₁₀;

cada uno de R¹² y R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, oxi-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₁₀, arilo y heteroarilo;

5 R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, arilo, alquil C₁-C₆-arilo, carboamino-alquilo C₁-C₆, carboamino-alqueno C₂-C₆, carboamino-alquino C₂-C₈, carboaminoarilo, carboamino-cicloalquilo C₄-C₁₀, carboaminoheterociclilo, carboaminoheteroarilo, carbo-alquilo C₁-C₆, carbo-alqueno C₂-C₆, carbo-alquino C₂-C₈, carboarilo, carbo-cicloalquilo C₄-C₁₀, carboheterociclilo, carboheteroarilo, carboxi-alquilo C₁-C₆, carboxi-alqueno C₂-C₆, carboxi-alquino C₂-C₈, carboxiarilo, carboxi-cicloalquilo C₄-C₁₀, carboxiheterociclilo, carboxiheteroarilo, sulfo-alquilo C₁-C₆, sulfo-alqueno C₂-C₆, sulfo-alquino C₂-C₈, sulfoarilo, sulfo-cicloalquilo C₄-C₁₀, sulfoheterociclilo y sulfoheteroarilo,

10 en la que, en las anteriores, cada heterociclilo, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema de anillo monocíclico estable de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede ser saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y/o grupo SO₂, en el que los heteroátomos nitrógeno pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado,

15 cada arilo, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene 6 a 10 átomos de carbono,

20 y cada heteroarilo, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, oxígeno y/o un grupo SO o SO₂, en el que el nitrógeno puede ser un N-óxido,

para su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades del sistema nervioso central, dolor cefálico, migraña y trastornos gastrointestinales.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

W es un enlace directo o CR¹²R¹³, en el que cada uno de R¹² y R¹³ es H.

25 3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄;

m es 1; y

n es 1.

30 4. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona

(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

(±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metoxi-pirazino [2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

(±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona

35 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

(S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

(±)-1,3,4,10b-tetrahidro-2-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona

(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico

(R)-1, 3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

40 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-furil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido clorhídrico

(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(etenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

(±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

(R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico

- (±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metiltio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 5 (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metiltio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-tiometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 10 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(propil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(1-propinil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-hidroxipirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-isopropoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (±)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-(2-metilpropiloxi)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 15 (4R,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (4S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (4S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 20 (4S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-(2-metilpropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (4S,10bR)-1,3,4,10b-tetrahidro-4-(fenilmetil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(cis-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 25 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metil-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(2-metilpropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metiltio-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etiltio-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 30 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-butil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,110b-tetrahidro-9-(1-ciclohexenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(3-pentil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopentil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 35 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(1-ciclohexil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-hidroxipirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico

- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol, sal del ácido bis-clorhídrico
- 5 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etinil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-(trans-1-propenil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-propil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 10 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-metoxi-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-ciclopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-7-trifluorometoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-difluorometil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- 15 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metiltio-9-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metiltio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-isopropiltio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-etiltio-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- 20 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-ciclopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-etenil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-metil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-isopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- 25 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-cloro-9-etoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-hidroxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-etoxi-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-isopropoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- 30 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopropil-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopropil-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-metil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-isopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7,9-dietil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- 35 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-propil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-(2-metilpropil)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico

- (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-7-(2-metilpropil)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopentil-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopentil-9-etil-(2-metilpropil)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclohexil-9-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- 5 (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclohexil-9-etil-(2-metilpropil)-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tebrahidro-7,8-dicloro-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-cloro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-8-etil-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-metoxi-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 10 (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-etil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopropil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (R)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopentil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (S)-1,3,4,10b-tetrahidro-7-ciclopentil-pirazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 15 (11R,11aR)-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-11-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona
- (4R,11aR)-1,2,3,4,11,11a-Hexahidro-4-metil-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona
- (R)-8-Trifluoroinetil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-10-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-9-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- 20 (R)-7-Trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-8-Bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-8-Metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-8-Cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-8-Fluoro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- 25 (R)-9-Fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-7-Fluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-9-Metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-7-Metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-8-Metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- 30 (R)-7-Bromo-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-7-Metil-10-metoxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-7-Metil-9-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-7,9-di-metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- 35 (R)-8,9-Di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-7,8-Di-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (R)-7-Metil-10-hidroxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-b]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético

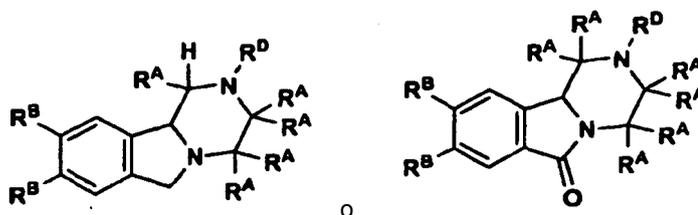
- (*R*)-9-Hidroxi-8, 10-dimetil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-9-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-7-cloro-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-7-cloro-2,3,4,6,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina di-sal del ácido trifluoroacético de
- 5 (*R*)-9-propil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-9-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-7-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-9-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-7-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- 10 (*R*)-9-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-7-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-9-isopropil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-9-ciclopropil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-7-ciclopropil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- 15 (*R*)-10-bromo-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-10-metil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-10-etil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-10-propil-1,2,3,4,11,11a-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- (*R*)-10-bromo-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona
- 20 (*R*)-10-etil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico
- (*R*)-10-metil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico
- (*R*)-10-propil-8-trifluorometil-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido clorhídrico
- (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-etil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-propil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 25 (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-ciclopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-1-isopropil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-bromo-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 30 (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-etil-1-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico
- (1*S*,10*bR*)-1,3,4,10b-tetrahidro-9-isopropil-1-metil-7-trifluorometil-pirazano[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ona, sal del ácido clorhídrico.
- 35 **5.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la enfermedad o el trastorno metabólico se selecciona de obesidad, diabetes, complicaciones de la diabetes, aterosclerosis, tolerancia reducida a la glucosa y dislipidemia.
- 6.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la enfermedad del sistema nervioso central se selecciona de ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, psicosis,
- 40 **esquizofrenia, trastorno del sueño, trastorno sexual y fobia social.**
- 7.** Uso de un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la

fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades del sistema nervioso central, dolor cefálico, migraña y trastornos gastrointestinales.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo, y un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables;

con las siguientes condiciones

- (i) cuando W es O, S o N en el compuesto de Fórmula I, X debe ser CO; y
- (ii) el compuesto de acuerdo con la Fórmula I no es



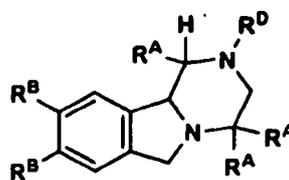
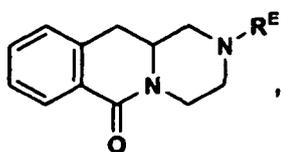
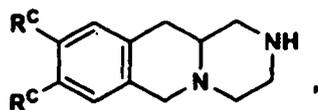
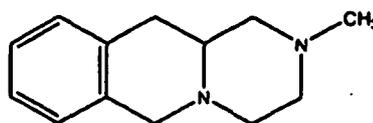
- 10 en las que

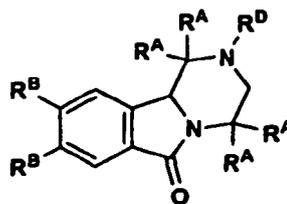
- R^A es H o alquilo C_1-C_4 ;
- R^B es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, halo o CF_3 ; y
- R^D es H, o alquilo C_1-C_4 .

9. Un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo,

con las siguientes condiciones

- (i) cuando W es O, S o N en el compuesto de Fórmula I, X debe ser CO; y
- (ii) el compuesto de acuerdo con la Fórmula I no es





en las que

R^A es H o alquilo C_1-C_4 ;

R^B es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, halo o CF_3 ;

5 R^C es H o OCH_3 ;

R^D es H, o alquilo C_1-C_4 ; y

R^E es H, o alquilo C_1-C_4 .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en tratamiento terapéutico.

11. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 (3*S*,10*bR*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-3-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (3*R*,10*bR*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-3-metil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (±)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-7-nitrilo-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (±)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-7-benciloxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (*R*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-(2-etoxi-3-piridinil)amino-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona
- 15 (*R*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-hidroximetil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (*R*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-metoximetil-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (*R*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-ciclobutilmetoxi-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 20 (1*S*,2*R*,10*bR*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (1*R*,2*S*,10*bR*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (1*S*,2*S*,10*bR*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
- 25 (1*R*,2*R*,10*bR*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-(2-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (*R*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-(1-metilciclopropil)-7-trifluorometil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, sal del ácido clorhídrico
 (*R*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-7-cloro-9-ciclobutilmetoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, ácido clorhídrico
- 30 (*R*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-7-cloro-9-ciclopropilmetoxi-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, ácido clorhídrico
 (*R*)-1,3,4,10*b*-tetrahidro-9-etil-7-hidroximetil-pirazino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ona, ácido clorhídrico
 (11*aR*)-1,2,3,4,11,11*a*-Hexahidro-11*a*-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona
 (3*S*,11*aR*)-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-3-metil-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona
 (*R*)-7-Ciano-10-metoxi-1,2,3,4,11,11*a*-hexahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona, sal del ácido trifluoroacético
- 35 12. Un compuesto como se define en la reivindicación 11, para su uso en tratamiento terapéutico.

13. Un compuesto como se define en la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades del sistema nervioso central, dolor cefálico, migraña y trastornos gastrointestinales.

14. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 10 o en la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades del sistema nervioso central, dolor cefálico, migraña y trastornos gastrointestinales.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 10 o en la reivindicación 11 y un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.