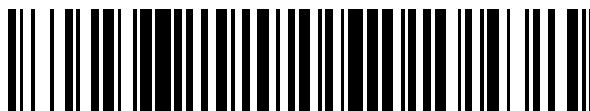


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 259**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2006 E 06784202 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 1940845**

54 Título: **Compuestos de azetidina novedosos útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales, SII y dispepsia funcional**

30 Prioridad:

29.09.2005 SE 0502150

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2013

73 Titular/es:

**ALBIREO AB (100.0%)
ARVID WALLGRENS BACKE 20
431 46 GÖTEBORG, SE**

72 Inventor/es:

**BERGMAN, ROLF;
HOLMQVIST, SARA y
VON UNGE, SVERKER**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 426 259 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

Compuestos de azetidina novedosos útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales, SII y dispepsia funcional

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos nuevos de fórmula I, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se refiere adicionalmente a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I y a nuevos productos intermedios de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 Las neurocininas, también conocidas como las taquicininas, comprenden una clase de neurotransmisores peptídicos que se encuentran en los sistemas nerviosos periférico y central. Las tres taquicininas principales son sustancia P (SP), neurocinina A (NKA) y neurocinina B (NKB). Se conocen al menos tres tipos de receptores para las tres taquicininas principales. Basándose en sus selectividades relativas que favorecen a los agonistas SP, NKA y NKB, los receptores se clasifican como receptores de neurocinina 1 (NK₁), neurocinina 2 (NK₂) y neurocinina 3 (NK₃), respectivamente.

- 15 Existe una necesidad de un antagonista de receptores de NK activo por vía oral para el tratamiento, por ejemplo, de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neurológicos, de dolor, oncológicos, inflamatorios y/o gastrointestinales. Con el fin de aumentar el índice terapéutico de tal terapia, es deseable obtener un compuesto de este tipo que no posea toxicidad o posea toxicidad mínima así como que sea selectivo para dichos receptores de NK. Además, se considera necesario que dicho medicamento tenga propiedades farmacocinéticas y metabólicas favorables proporcionando así un perfil terapéutico y de seguridad mejorado tal como propiedades de inhibición de enzimas hepáticas más bajas.

- 20 Se conoce que pueden ocurrir problemas graves tales como toxicidad si se alteran los niveles plasmáticos de una medicación por la administración conjunta de otro fármaco. Este fenómeno (que se denomina interacciones fármaco-fármaco) puede suceder si hay un cambio en el metabolismo de un fármaco provocado por la administración conjunta de otra sustancia que posee propiedades de inhibición de enzimas hepáticas. CYP (citocromo P450) 3A4 es la enzima más importante en el hígado humano ya que la mayoría de fármacos oxidados se han biotransformado por esta enzima. Por consiguiente, no es deseable emplear una medicación que tiene un grado significativo de propiedades de inhibición de tal enzima hepática. Se ha encontrado que muchos antagonistas de receptores de NK conocidos en la técnica inhiben la enzima CYP3A4 hasta cierto nivel y por consiguiente hay un posible riesgo si están usándose dosis elevadas de esos compuestos en terapia. Por tanto, existe una necesidad de un antagonista de receptores de NK novedoso con propiedades farmacocinéticas mejoradas. La presente invención proporciona compuestos con propiedades de inhibición de la enzima CYP3A4 a un nivel bajo, ya que en un ensayo de inhibición de CYP3A4 se obtienen valores de CI₅₀ comparativamente altos. Dicho método para determinar inhibición de CYP3A4 se describe en Bapiro *et al*; Drug Metab. Dispos. 29, 30-35 (2001).

- 35 Se conoce que determinados compuestos pueden provocar efectos no deseados en la repolarización cardiaca en el ser humano, observados como una prolongación del intervalo QT en electrocardiogramas (ECG). En circunstancias extremas, esta prolongación inducida por fármaco del intervalo QT puede llevar a un tipo de arritmia cardiaca denominada Torsades de Pointes (TdP; Vandenberg *et al*. hERG K⁺ channels: friend and foe. Trends Pharmacol Sci 2001; 22: 240-246), que lleva en última instancia a una fibrilación ventricular y muerte súbita. El acontecimiento principal en este síndrome es la inhibición del componente rápido de la corriente rectificadora retrasada de potasio (IKr) por estos compuestos. Los compuestos se unen a las subunidades alfa de formación de abertura de la proteína canal que lleva esta corriente. Las subunidades alfa de formación de abertura se codifican por el gen humano relacionado con el éter a go-go (hERG). Puesto que IKr desempeña un papel clave en la repolarización del potencial de acción cardiaco, su inhibición ralentiza la repolarización y esto se manifiesta como una prolongación del intervalo QT. Mientras que la prolongación del intervalo QT no es una preocupación de seguridad *per se*, conlleva un riesgo de efectos adversos cardiovasculares y en un porcentaje pequeño de personas puede llevar a TdP y degeneración a fibrilación ventricular.

- 40 En particular, es deseable que el antagonista de receptores de NK tenga un equilibrio adecuado de propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas para hacerlo terapéuticamente útil. Además de tener potencia suficiente y selectiva, el antagonista de receptores de NK necesita estar equilibrado con respecto a propiedades farmacocinéticas relevantes. Por tanto, es necesario que el antagonista de NK tenga: a) afinidades suficientemente elevadas para los diferentes receptores de NK, b) propiedades farmacocinéticas (propiedades de absorción, distribución y eliminación) que hagan posible que el fármaco actúe en los receptores de NK seleccionados como diana en la periferia así como en el SNC. Por ejemplo, el antagonista de receptores de NK necesita tener estabilidad metabólica suficientemente elevada, c) afinidades suficientemente bajas para diferentes canales iónicos, tales como el canal de potasio codificado por hERG con el fin de obtener un perfil de seguridad tolerable y d) propiedades de inhibición de enzimas hepáticas (tales como CYP3A4) a un nivel bajo para prevenir interacciones fármaco-fármaco. Además, con el fin de potenciar la eficacia del antagonista de receptores de NK, es beneficioso tener un antagonista

de NK con un modo de acción competitivo de larga duración en el receptor.

Los documentos EP 0625509, EP 0630887, WO 95/05377, WO 95/12577, WO 95/15961, WO 96/24582, WO 00/02859, WO 00/20003, WO 00/20389, WO 00/25766, WO 00/34243, WO 02/51807 y WO 03/037889 dan a conocer derivados de piperidinilbutilamida, que son antagonistas de taquicinas.

- 5 El documento "4-Amino-2-(aryl)-butylbenzamides and Their Conformationally Constrained Analogues. Potent Antagonists of the Human Neurokinin-2 (NK2) Receptor", Roderick MacKenzie, A., *et al*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13, 2211-2215, da a conocer el compuesto N-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidina-1-il)butil]-N-metilbenzamida que se encontró que posee propiedades antagonistas del receptor de NK₂ funcional.

- 10 Los documentos WO 96/05193, WO 97/27185 y EP 0962457 dan a conocer derivados de azetidinalquil-lactama con actividad antagonista de taquicinas.

El documento EP 0790248 da a conocer azetidinalquilazapiperidonas y azetidinalquioxapiperidonas, que se indica que son antagonistas de taquicinas.

Los documentos WO 99/01451 y WO 97/25322 dan a conocer derivados de azetidinalquilpiperidina que se reivindica que son antagonistas de taquicinas.

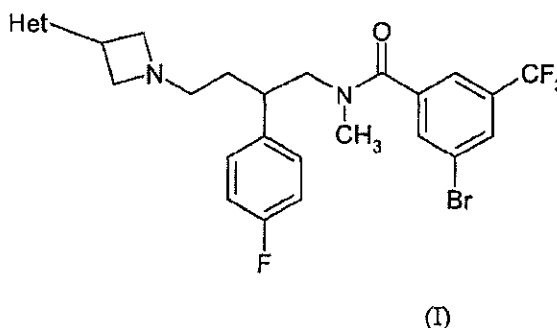
- 15 El documento EP 0791592 da a conocer azetidinalquilglutarimidias con propiedades antagonistas de taquicinas.

El documento WO2004/110344 A2 da a conocer antagonistas de NK_{1,2} dobles y el uso de los mismos.

Un objeto de la presente invención era proporcionar antagonistas de neurocininas novedosos útiles en terapia. Un objeto adicional era proporcionar compuestos novedosos que tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas bien equilibradas.

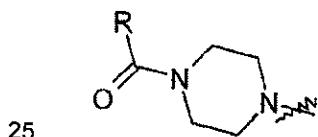
20 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I)



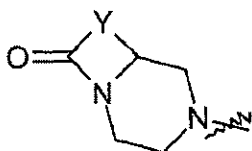
en la que

Het es



en el que R es alquilo C₁-C₄; ciclopropilo; metoxialquilo C₁-C₄; etoxialquilo C₁-C₄; hidroxialquilo C₁-C₄; tetrahidrofuran-2-ilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-2-ilo; tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo;

o Het es



en el que

Y es alquilo C₁-C₃; -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;

así como sales farmacéutica y farmacológicamente aceptables del mismo, y enantiómeros del compuesto de fórmula I y sales de los mismos.

- 5 En una realización de la presente invención, R es alquilo C₁-C₄; metoxialquilo C₁-C₄; etoxialquilo C₁-C₄; hidroxialquilo C₁-C₄; tetrahidrofuran-2-ilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-2-ilo; tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo. En una realización adicional de la presente invención, R es alquilo C₁-C₃. Aún en otra realización, R es alquilo C₁-C₃. En otra realización, R es ciclopropilo. En otra realización de la presente invención, R es metoxialquilo C₁-C₂. En otra realización de la presente invención, R es etoxialquilo C₁-C₂.

En una realización de la presente invención, Y es alquilo C₂-C₃. En otra realización, Y es -CH₂-O-CH₂-.

- 10 En una realización adicional de la presente invención, el compuesto de fórmula I es el enantiómero S.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se definieron anteriormente así como a sales de los mismos. Las sales para su uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos y tales sales también están dentro del alcance de esta invención. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclohexilsulfamato, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, palmoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato) y undecanoato.

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables a partir del ácido correspondiente de manera convencional. Sales no aceptables farmacéuticamente pueden ser útiles como productos intermedios y como tales son otro aspecto de la presente invención.

- 25 Las sales de adición de ácido también pueden estar en forma de sales poliméricas tales como sulfonatos poliméricos.

Las sales pueden formarse mediante medios convencionales, tales como hacer reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es escasamente soluble, o en un disolvente tal como agua, que se elimina a vacío o mediante liofilización o mediante intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

- 30 Los compuestos de fórmula I tienen uno o más centros quirales, y debe entenderse que la invención abarca todos los isómeros ópticos, enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos según la fórmula (I) pueden estar en forma de los estereoisómeros individuales, es decir el enantiómero (el enantiómero R o el enantiómero S) y/o el diastereómero individual. Los compuestos según la fórmula (I) también pueden estar en forma de una mezcla racémica, es decir una mezcla equimolar de enantiómeros.

- 35 Los compuestos pueden existir como una mezcla de isómeros conformacionales. Los compuestos de esta invención comprenden tanto mezclas de isómeros conformacionales, como isómeros conformacionales individuales.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁-C₄" incluye grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal así como ramificada, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, "hidroxialquilo C₁-C₄" es un grupo hidroxialquilo que comprende 1-4 átomos de carbono y un grupo hidroxilo.

Tal como se usa en el presente documento, "metoxialquilo C₁-C₄" es un grupo metoxialquilo que comprende 1-4 átomos de carbono en la cadena de alquilo y un grupo metoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, "etoxialquilo C₁-C₄" es un grupo etoxialquilo que comprende 1-4 átomos de carbono en la cadena de alquilo y un grupo etoxilo.

- 45 Formulaciones farmacéuticas

Según un aspecto de la presente invención se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, como un enantiómero individual, un racemato o una mezcla de los mismos como una base libre o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neurológicos, de dolor, oncológicos, inflamatorios y/o gastrointestinales.

- 50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse de manera convencional para el estado patológico que se desea tratar, por ejemplo mediante administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o

rectal o mediante inhalación o insuflación. Para estos fines, los compuestos de esta invención pueden formularse mediante medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, comprimidos, gránulos, cápsulas, disoluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, geles, pulverizaciones nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación, y para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión) disoluciones o suspensiones acuosas o aceitosas estériles o emulsiones estériles.

Además de los compuestos de la presente invención la composición farmacéutica de esta invención también puede contener, o administrarse conjuntamente (simultánea o secuencialmente) con, uno o más agentes farmacológicos valiosos en el tratamiento de uno o más estados patológicos a los que se hace referencia en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán normalmente a seres humanos en una dosis diaria de un compuesto de fórmula I de desde 0,01 hasta 25 mg/kg de peso corporal. Alternativamente, se administra una dosis diaria del compuesto de fórmula I de desde 0,1 hasta 5 mg/kg de peso corporal. Esta dosis diaria puede administrarse en dosis divididas según sea necesario, dependiendo la cantidad precisa del compuesto administrado y la vía de administración del peso, la edad y el sexo del paciente que está tratándose y del estado patológico particular que está tratándose según principios conocidos en la técnica.

Normalmente formas farmacéuticas unitarias contendrán aproximadamente de 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención. Por ejemplo un comprimido o una cápsula para administración oral puede contener convenientemente hasta 250 mg (y normalmente de 5 a 100 mg) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro ejemplo, para la administración mediante inhalación, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en un intervalo de dosificación diaria de desde 5 hasta 100 mg, en una única dosis o dividido en de dos a cuatro dosis diarias. En un ejemplo adicional, para la administración mediante inyección o infusión intravenosa o intramuscular, puede usarse una disolución o suspensión estéril que contiene hasta el 10% p/p (y normalmente el 5% p/p) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Uso médico y farmacéutico

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento o de prevención de un estado patológico en el que el antagonismo de taquicininas actuando en los receptores de NK es beneficioso, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en un estado patológico en el que el antagonismo de taquicininas actuando en los receptores de NK es beneficioso.

Los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neurológicos, de dolor, oncológicos y/o gastrointestinales.

Ejemplos de tales trastornos son asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares, tos, resfriado, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reactividad de las vías respiratorias, urticaria, hipertensión, artritis reumatoide, edema, angiogénesis, dolor, migraña, cefalea tensional, psicosis, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, hipermotilidad de la vejiga, incontinencia urinaria, trastorno de la alimentación, depresión maníaca, toxicomanía, trastorno del movimiento, trastorno cognitivo, obesidad, trastornos de estrés, trastornos de la micción, manía, hipomanía y agresión, trastorno bipolar, cáncer, carcinoma, fibromialgia, dolor torácico no cardíaco, hipermotilidad gastrointestinal, asma gástrica, enfermedad de Crohn, trastornos del vaciado gástrico, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), emesis, asma gástrica, trastornos de la motilidad gástrica, enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD) o dispepsia funcional.

45 Farmacología

Transfección y cultivo de células usadas en ensayos de unión y FLIPR

Se transfectaron de manera estable células K1 de ovario de hámster chino (CHO) (obtenidas de ATCC) con el receptor de NK₂ humano (ADNc de hNK₂R en pRc/CMV, Invitrogen) o el receptor de NK₃ humano (hNK₃R en pcDNA 3.1/Hygro (+)/IRES/CD8, vector de Invitrogen modificado en AstraZeneca EST-Bio UK, Alderley Park). Se transfectaron las células con el reactivo lípido catiónico LIPOFECTAMINE™ (Invitrogen) y se realizó la selección con Geneticin (G418, Invitrogen) a 1 mg/ml para las células transfectadas con hNK₂R y con higromicina (Invitrogen) a 500 µg/ml para las células transfectadas con hNK₃R. Se recogieron clones de células individuales con ayuda de citometría de flujo activada por fluorescencia (FACS), se sometieron a prueba para determinar la funcionalidad en un ensayo FLIPR (véase a continuación), se expandieron en cultivo y se crioconservaron para su uso en el futuro. Las células CHO transfectadas de manera estable con receptores de NK₁ humanos se originan de AstraZeneca R&D, Wilmington EE.UU. Se subclonó el ADNc del receptor de NK₁ humano (obtenido a partir de ARN-PCR de tejido pulmonar) en pRcCMV (Invitrogen). Se realizó la transfección mediante fosfato de calcio y la selección con G418 1 mg/ml.

Se cultivaron las células CHO transfectadas de manera estable con hNK₁R, hNK₂R y hNK₃R en un incubador humidificado con el 5% de CO₂, en Nut Mix F12 (HAM) con Glutamax I, el 10% de suero bovino fetal (FBS), el 1% de penicilina/estreptomicina (PEST) complementado con Geneticin 200 µg/ml para las células que expresaban hNK₁R y hNK₂R e higromicina 500 µg/ml para las células que expresaban hNK₃R. Se hicieron crecer las células en matraces T175 y se hicieron sometieron a pases de manera rutinaria cuando se determinó una confluencia del 70-80% durante hasta 20-25 pases.

Evaluación de la actividad de compuestos de prueba seleccionados para inhibir la activación de receptores de NK₁/NK₂/NK₃ humanos (ensayo FLIPR)

Se evaluó la actividad de un compuesto de la invención para inhibir la activación de receptores de NK₁/NK₂/NK₃ medida como aumento de Ca²⁺ intracelular mediado por receptores de NK₁/NK₂/NK₃ mediante el siguiente procedimiento:

Se sembraron en placa células CHO transfectadas de manera estable con receptores de NK₁, NK₂ o NK₃ humanos en placas de 96 pocillos de paredes negras/fondo transparente (Costar 3904) a 3,5 x 10⁴ células por pocillo y se hicieron crecer durante aproximadamente 24 h en medios de crecimiento normales en un incubador de CO₂ a 37°C. Antes de ensayo FLIPR se cargaron las células de cada placa de 96 pocillos con el tinte Fluo-3 sensible a Ca²⁺ (TEFLABS 0116) a 4 µM en unos medios de carga que consistían en Nut Mix F 12 (HAM) con Glutamax I, HEPES 22 mM, probenidol 2,5 mM (Sigma P-8761) y el 0,04% de Pluronic F- 127 (Sigma P-2443) mantenidas a oscuras durante 1 h en un incubador de CO₂ a 37°C. Entonces se lavaron las células tres veces en tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) que contenía HEPES 20 mM, probenidol 2,5 mM y el 0,1% de BSA) usando una pipeta de múltiples canales dejándolas en 150 µl al final del último lavado. Se pipetearon automáticamente diluciones en serie de un compuesto de prueba en tampón de ensayo (concentración final de DMSO mantenida por debajo del 1%) mediante FLIPR (lector de placas de obtención de imágenes fluorométricas) en cada pocillo de prueba y se registró la intensidad de fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 530 nm) mediante la cámara CCD de FLIPR durante un periodo de incubación previa de 2 min. Entonces se añadieron 50 µl de la disolución de agonista de sustancia P (específico de NK₁), NKA (específico de NK₂) o Pro-7-NKB (específico de NK₃) (concentración final equivalente a una concentración CE₆₀ aproximada) mediante FLIPR a cada pocillo que ya contenía 200 µl de tampón de ensayo (que contenía compuesto de prueba o vehículo) y se monitorizó continuamente la fluorescencia durante otros 2 min. Se midió la respuesta como la fluorescencia relativa pico tras la adición de agonista y se calcularon las CI₅₀ a partir de curvas de concentración-respuesta de diez puntos para cada compuesto. Entonces se convirtieron las CI₅₀ a valores pK_B con la siguiente fórmula:

$$K_B = CI_{50} / 1 + (\text{conc. CE}_{60} \text{ de agonista usado en el ensayo} / \text{CE}_{50} \text{ de agonista})$$

$$pK_B = - \log K_B$$

Determinación de la constante de disociación (K_i) de compuestos para receptores de NK₁/NK₂/NK₃ humanos (ensayo de unión)

Se prepararon membranas a partir de células CHO transfectadas de manera estable con receptores de NK₁, NK₂ o NK₃ humanos según el siguiente método.

Se separaron las células con disolución de Accutase®, se cultivaron en PBS que contenía el 5% de FBS mediante centrifugación, se lavaron dos veces en PBS y se resuspendieron hasta una concentración de 1 x 10⁸ células/ml en Tris-HCl 50 mM, KCl 300 mM, EDTA-N₂ 10 mM pH 7,4 (4°C). Se homogeneizaron las suspensiones de células con un UltraTurrax 30 s a 12.000 rpm. Se centrifugaron los homogeneizados a 38.000 x g (4°C) y se resuspendió el sedimento en Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Se repitió la homogeneización una vez y se incubaron los homogeneizados en hielo durante 45 min. Se centrifugaron de nuevo los homogeneizados tal como se describió anteriormente y se resuspendieron en Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Se repitió esta etapa de centrifugación 3 veces en total. Tras la última etapa de centrifugación se resuspendió el sedimento en Tris-HCl 50 mM y se homogeneizó con aparato Dual Potter, 10 pulsos para dar una disolución homogénea, se separó una alícuota para la determinación proteica. Se tomaron alícuotas de membranas y se congelaron a -80°C hasta su uso.

Se realiza el ensayo de unión de radioligando a temperatura ambiente en placas de microtitulación de 96 pocillos (placas de superficie de no unión, Corning 3600) con un volumen de ensayo final de 200 µl/pocillo en tampón de incubación (tampón Tris 50 mM (pH 7,4 TA) que contenía el 0,1% de BSA, bacitracina 40 mg/l, comprimidos de cóctel de inhibidor de proteasa libre de EDTA completo 20 píldoras/l (Roche) y MnCl₂ 3 mM). Se realizaron curvas de unión competitiva añadiendo cantidades crecientes del compuesto de prueba. Se disolvieron los compuestos de prueba y se diluyeron en serie en DMSO, concentración final de DMSO del 1,5% en el ensayo. Se añadieron 50 µl de ZD 6021 no marcado (un antagonista de NK no selectivo, conc. final de 10 µM) para la medición de la unión no específica. Para determinar la unión total, se usaron 50 µl de DMSO al 1,5% (conc. final) en tampón de incubación. Se usó [³H-Sar, Met(O₂)-sustancia P] (conc. final de 4 nM) en experimentos de unión con hNK₁r, [³H-SR48968] (conc. final de 3 nM) para hNK₂r y [³H-SR142801] (conc. final de 3 nM) para experimentos de unión con hNK₃r. Se mezclaron 50 µl de radioligando, 3 µl de compuesto de prueba diluido en DMSO y 47 µl de tampón de incubación con 5-10 µg de membranas celulares en 100 µl de tampón de incubación y se incubaron durante 30 min. a

temperatura ambiente en un agitador de microplacas.

Entonces se recogieron las membranas mediante filtración rápida en Filtermat B (Wallac), se empaparon previamente en BSA al 0,1% y polietilenimina al 0,3% (Sigma P-3143), usando un colector Micro 96 (Skatron Instruments, Noruega). Se lavaron los filtros mediante el colector con tampón de lavado helado (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C, que contenía MnCl₂ 3 mM) y se secaron a 50°C durante 30-60 min. Se fundieron láminas de centelleo Meltilex sobre los filtros usando una microselladora (Wallac, Finlandia) y se sometieron a recuento los filtros en un contador de centelleo de líquidos β (1450 Microbeta, Wallac, Finlandia).

Se calculó el valor de K_i para el ligando no marcado usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973): en la que L es la concentración del ligando radiactivo usado y K_d es la afinidad del ligando radiactivo para el receptor, determinada mediante unión de saturación.

Se ajustaron los datos a una ecuación de cuatro parámetros usando Excel Fit.

$$K_i = CI_{50} / (1 + (L/K_d))$$

Resultados

En general, los compuestos de la invención, que se sometieron a prueba, demostraron actividad antagonista estadísticamente significativa en el receptor de NK₁ receptor dentro del intervalo de 8-9 para el pK_B. Para el receptor de NK₂ el intervalo para el pK_B fue de 7-9. En general, la actividad antagonista en el receptor de NK₃ fue de 7-9 para el pK_B.

En general, los compuestos de la invención, que se sometieron a prueba, demostraron inhibición de CYP3A4 estadísticamente significativa a un nivel bajo. Los valores de CI₅₀ sometidos a prueba según Bapiro *et al*; Drug Metab. Dispos. 29, 30-35 (2001) fueron generalmente superiores a 15 μM.

Actividad frente a hERG

Puede determinarse la actividad de los compuestos según la fórmula I frente al canal de potasio codificado por hERG según Kiss L, *et al*. Assay Drug Dev Technol. 1 (2003), 127-35: "High throughput ion-channel pharmacology: planar-array-based voltage clamp".

En general, los compuestos de la invención, que se sometieron a prueba, demostraron actividad de hERG estadísticamente significativa a un nivel bajo. Los valores de CI₅₀ sometidos a prueba tal como se describió anteriormente fueron generalmente superiores a 10 μM.

Estabilidad metabólica

La estabilidad metabólica de los compuestos según la fórmula I puede determinarse tal como se describe a continuación:

Puede medirse la tasa de biotransformación o bien como la formación de metabolito(s) o bien como la tasa de desaparición del compuesto original. El diseño experimental implica la incubación de concentraciones bajas de sustrato (habitualmente 1,0 μM) con microsomas hepáticos (habitualmente 0,5 mg/ml) y la toma de alícuotas en varios puntos de tiempo (habitualmente 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40 min.). Habitualmente se disuelve el compuesto de prueba en DMSO. La concentración de DMSO en la mezcla de incubación es habitualmente del 0,1% o menos puesto que más disolvente puede reducir drásticamente las actividades de algunos CYP450. Se realizan las incubaciones en tampón de fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4 y a 37°C. Se usa acetonitrilo o metanol para detener la reacción. Se analiza el compuesto original mediante HPLC-EM. A partir de la semivida calculada, t_{1/2}, se estima el aclaramiento intrínseco, Clint, teniendo en cuenta la concentración de proteínas microsómicas y el peso del hígado.

En general, los compuestos de la invención tenían estabilidad metabólica *in vitro* a un nivel alto. Los valores de aclaramiento intrínseco sometido a prueba tal como anteriormente fueron generalmente inferiores a 40 μl/min./mg de proteína.

La siguiente tabla ilustra las propiedades de los compuestos de la presente invención:

Diclorhidrato de 3-bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(8aR)-6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]jzetidin-1-il}butil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (ej. 1)

PKB (NK1)	PKB (NK2)	PKB (NK3)	CI ₅₀ (hERG)	CI ₅₀ (CYP3A4)	CLint (HLM)
8,7	7,8	8,5	12,4 μM	>50 μM	14,0 μl/min./mg

Evaluación biológica

Golpes de pata de jerbo (modelo de prueba específico de NK1)

5 Se adquieren jerbos de Mongolia machos (60-80 g) de Charles River, Alemania. A su llegada, se les aloja en grupos de diez, con alimento y agua a voluntad en salas de mantenimiento de temperatura y humedad controladas. Se dejan al menos 7 días a los animales para que se aclimataran a las condiciones de alojamiento condiciones antes de los experimentos. Cada animal se usa solo una vez y se sacrifica inmediatamente tras el experimento mediante punción cardiaca o una sobredosis letal de pentobarbital sódico.

Se anestesian los jerbos con isoflurano. Se administran posibles antagonistas del receptor de NK1 permeables al SNC por vía intraperitoneal, por vía intravenosa o por vía subcutánea. Se administran los compuestos a diversos puntos de tiempo (normalmente 30-120 minutos) antes de la estimulación con agonista.

10 Se anestesian ligeramente los jerbos usando isoflurano y se realiza una pequeña incisión en la piel sobre la bregma. Se administran 10 pmol de ASMSP, un agonista selectivo del receptor de NK₁, icv en un volumen de 5 µl usando una jeringuilla Hamilton con una aguja de 4 mm de longitud. Se cierra la herida con grapas y se coloca al animal en una jaula de plástico pequeña y se deja que se despierte. Se coloca la jaula sobre un trozo de tubo de plástico lleno de agua y se conecta a un ordenador mediante un transductor de presión. Se registra el número de golpes con las patas traseras.

15 *Producción de partículas fecales (modelo de prueba específico de NK2)*

Puede determinarse el efecto *in vivo* (NK2) de los compuestos de fórmula I midiendo la producción de partículas fecales inducida por agonista del receptor de NK2 usando jerbos tal como se describe, por ejemplo, en The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2001), págs. 559-564.

Modelo de distensión colorectal

20 Se realiza distensión colorectal (CRD) en jerbos tal como se describió previamente en ratas y ratones (Tampere A, Brusberg M, Axenborg J, Hirsch I, Larsson H, Lindstrom E. Evaluation of pseudo-affective responses to noxious colorectal distension in rats by manometric recordings. Pain 2005; 116: 220-226; Arvidsson S, Larsson M, Larsson H, Lindstrom E, Martinez V. Assessment of visceral pain-related pseudo-affective responses to colorectal distension in mice by intracolonic manometric recordings. J Pain 2006; 7: 108-118) con ligeras modificaciones. En resumen, se
25 habitúa a los jerbos a jaulas Bollmann 30- 60 min. al día durante tres días consecutivos antes de los experimentos para reducir artefactos de movimiento debidos al estrés del encierro. Se inserta un balón de polietileno de 2 cm (fabricado en la empresa) con catéter de conexión en el colon distal, 2 cm desde la base del balón hasta el ano, durante anestesia ligera con isoflurano (Forene®, Abbott Scandinavia AB, Solna, Suecia). Se fija el catéter a la cola con cinta adhesiva. Se conectan los balones a transductores de presión (P-602, CFM-k33, 100 mmHg, Bronkhorst
30 HI-TEC, Veenendal, Países Bajos). Se deja que los jerbos se recuperen de la sedación en las jaulas Bollmann durante al menos 15 min. antes de empezar los experimentos.

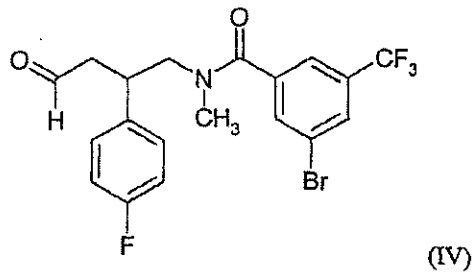
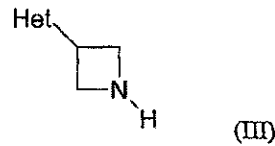
35 Se usa un barostato personalizado (AstraZeneca, Mölndal, Suecia) para gestionar el inflado de aire y el control de la presión del balón. Se usa un software informático personalizado (PharmLab on-line 4.0) que funciona en un ordenador convencional para controlar el barostato y para realizar la recogida de datos. El modelo de distensión usado consiste en 12 distensiones fásicas repetidas a 80 mmHg, con una duración de pulso de 30 s a intervalos de 5 min. Se administran los compuestos o sus respectivos vehículos como inyecciones intraperitoneales (i.p.) antes del modelo de CRD. Cada jerbo recibe tanto vehículo como compuesto en diferentes ocasiones con al menos dos días entre experimentos. Por tanto, cada jerbo sirve como su propio control de vehículo.

40 Se toman muestras de los canales de entrada analógicos con tasas de toma de muestras individuales y se realiza un filtrado digital de las señales. Se toman muestras de las señales de presión del balón a 50 muestras/s. Se usa un filtro de paso alto a 1 Hz para separar los cambios de presión inducidos por la contracción de la presión que varía lentamente generada por el barostato. Una resistencia en el flujo de aire entre el generador de presión y el transductor de presión potencia adicionalmente las variaciones de presión inducidas por las contracciones
45 abdominales del animal. Se usa un software informático personalizado (PharmLab off-line 4.0) para cuantificar la magnitud de las señales de presión del balón sometidas a filtro de paso alto. Se calcula el valor rectificado promedio (ARV) de las señales de presión del balón sometidas a filtro de paso alto durante 30 s antes del pulso (es decir respuesta inicial) y durante la duración del pulso. Cuando se calcula la magnitud de las señales de presión del balón sometidas a filtro de paso alto, se excluyen el primer y el último segundo de cada pulso puesto que estos reflejan
50 señales artefacto producidas por el barostato durante el inflado y desinflado y no las origina el animal.

50 Métodos de preparación

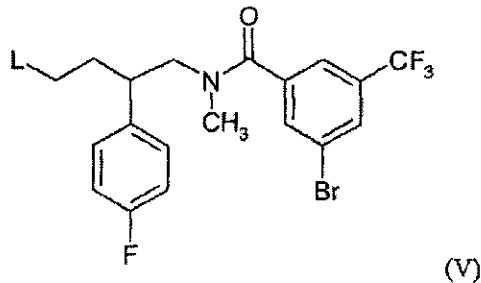
En otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o sales del mismo, procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



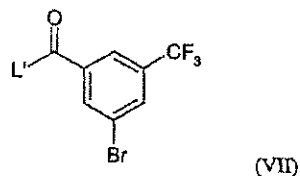
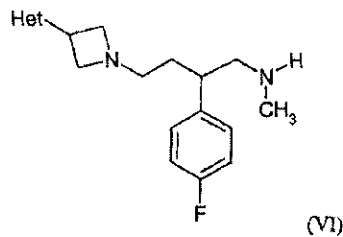
5 en la que Het es tal como se definió anteriormente en el presente documento; y las condiciones son tales que la alquilación reductora de los compuestos de fórmula (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de fórmula (III) y el átomo de carbono del grupo aldehído de los compuestos de fórmula (IV); o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (V):



10 en las que Het es tal como se definió anteriormente en el presente documento; y L es un grupo tal que la alquilación de los compuestos de fórmula (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de fórmula (III) y el átomo de carbono de los compuestos de fórmula (V) que es adyacente al grupo L; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII):



en las que Het es tal como se definió anteriormente en el presente documento; y L' es un grupo saliente; en el que cualquier otro grupo funcional está protegido, si es necesario, y:

15 i) eliminar cualquier grupo protector;

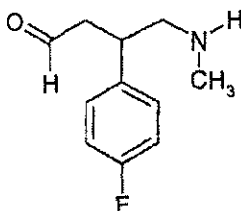
ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Los grupos protectores pueden elegirse en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o que el químico experto conoce que son apropiados para la protección del grupo en cuestión, y pueden introducirse y eliminarse mediante métodos convencionales; véase por ejemplo *Protecting Groups in Organic Chemistry*; Theodora W. Greene. Se eligen métodos de eliminación de manera que se efectúa la eliminación del grupo protector con alteración mínima de grupos en otras partes de la molécula.

Los compuestos de fórmula (III) y (IV) se hacen reaccionar en condiciones de alquilación reductora. Normalmente la reacción se realiza a una temperatura no extrema, por ejemplo 0 – 40°C, en un disolvente sustancialmente inerte por ejemplo diclorometano. Los agentes reductores típicos incluyen borohidruros tales como cianoborohidruro de sodio.

10 Los compuestos de fórmula (III) y (V) se hacen reaccionar en condiciones de alquilación. Normalmente en los compuestos de fórmula (V) L es un grupo saliente tal como un halógeno o alquilsulfoniloxilo. Normalmente, la reacción se realiza a una temperatura elevada, por ejemplo 30 - 130°C, en un disolvente sustancialmente inerte por ejemplo DMF.

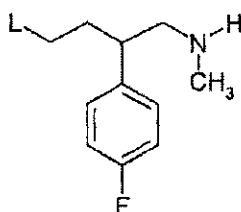
15 Los compuestos de fórmula (III) se conocen o pueden prepararse de manera convencional. El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

en condiciones de acilación convencionales.

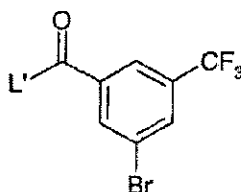
20 Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en la que L es tal como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de acilación convencionales.

25 Los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII) pueden hacerse reaccionar en condiciones de acilación convencionales en las que



30 es un ácido o un derivado de ácido activado. Tales derivados de ácido activado se conocen bien en la bibliografía. Pueden formarse *in situ* a partir del ácido o pueden prepararse, aislarse y posteriormente hacerse reaccionar. Normalmente L' es cloro formando de esta manera el cloruro de ácido. Normalmente la reacción de acilación se realiza en presencia de una base no nucleófila, por ejemplo N,N-diisopropiletamina, en un disolvente sustancialmente inerte tal como diclorometano a una temperatura no extrema.

Los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) se conocen o pueden prepararse de manera convencional.

Ejemplos

Ejemplos de realización

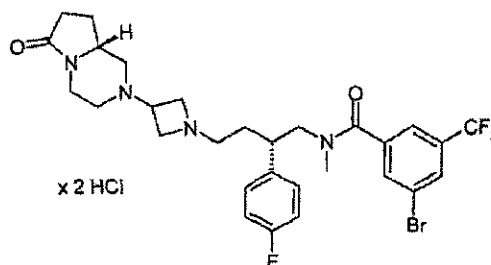
- 5 Debe enfatizarse que los compuestos de la presente invención lo más a menudo muestran espectros de RMN altamente complejos debido a la existencia de isómeros conformacionales. Se cree que esto es un resultado de rotación lenta alrededor del enlace amida y/o arilo. Las siguientes abreviaturas se usan en la presentación de los datos de RMN de los compuestos: s – singlete; d – doblete; t – triplete; qt – cuatriplete; qn – quintuplete; m – multiplete; a – ancho; mc – multiplete complejo, que puede incluir picos anchos.

Los siguientes ejemplos describirán, pero no limitarán, la invención.

- 10 Las siguientes abreviaturas se usan en la parte experimental: Boc (terc-butoxicarbonilo), DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), DMF (N,N-dimetilformamida), TBTU (tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio), THF (tetrahidrofurano), IPA (2-propanol) y TA (temperatura ambiente).

Ejemplo 1

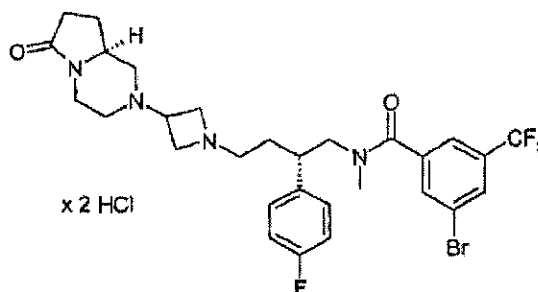
- 15 Diclorhidrato de 3-bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(8aR)-6-oxohexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H-il)azetidín-1-il]butil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida



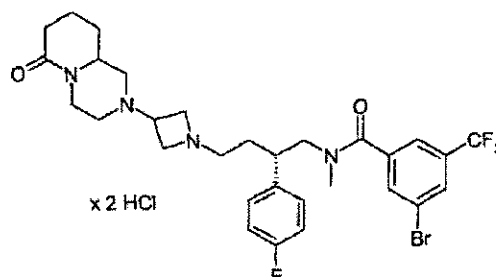
- 20 A una disolución de 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 106 mg, 0,24 mmol) y (8aR)-2-azetidín-3-ilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (véase el método 1; 35 mg, 0,18 mmol) en metanol (7 ml) se le añadió una mezcla de cianoborohidruro de sodio (73 mg, 1,2 mmol), cloruro de zinc (77 mg, 0,56 mmol) en una cantidad pequeña de metanol. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min. y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso y entonces se separó la disolución acuosa y se extrajo una vez más con acetato de etilo. Se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio 0,1 M acuoso. Se combinaron las fracciones adecuadas y se concentraron en un rotavapor. Se extrajo el residuo acuoso con acetato de etilo y se secó la disolución orgánica sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación y entonces se disolvió el residuo en una cantidad pequeña de agua. Se añadieron unas pocas gotas de ácido clorhídrico diluido y se eliminó el disolvente mediante liofilización. Se obtuvieron 68 mg (54%) del compuesto del título como un polvo de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,7-4,8 (mc, 26H), 7,0-8,0 (mc, 7H); CLEM: m/z 626 (M+1)⁺.

- 30 Ejemplo 2

Diclorhidrato de 3-bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(8aS)-6-oxohexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2H-il)azetidín-1-il]butil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida



- 35 Se preparó el compuesto del título utilizando el mismo protocolo de alquilación reductora tal como se describió en el ejemplo 1 pero usando (8aR)-2-azetidín-3-ilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (véase el método 2) como la amina (rendimiento del 37%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,7-4,9 (mc, 26H), 7,0-8,0 (mc, 7H); CLEM: m/z 626

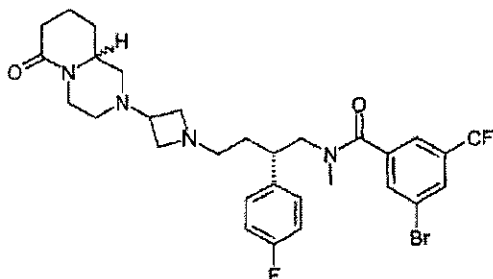
(M+1)⁺.Ejemplo 3Diclorhidrato de 3-bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(6-oxooctahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)azetidín-1-il]butil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida

5

A una disolución de 3-bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 100 mg, 0,22 mmol) y 2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona (véase el método 4; 58 mg, 0,28 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) de la añadieron DIPEA (116 mg, 0,90 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (66 mg, 0,31 mmol). Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a TA durante 2 h. Se lavó la disolución dos veces con NaHCO₃ acuoso y se secó el disolvente orgánico mediante una columna de separación de fases. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice (metanol saturado con amoniaco - cloruro de metileno del 1% al 10%). Se combinaron las fracciones correctas y se concentraron en un rotavapor y entonces se disolvió el residuo en una cantidad pequeña de acetonitrilo/agua. Se añadieron unas pocas gotas de ácido clorhídrico diluido y se eliminó el agua mediante liofilización. Se obtuvieron 114 mg (70%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,4-3,8 (mc, 27H), 4,6 (d, 1H), 6,8-7,4 (mc, 6H), 7,7 (s, 1H); CLEM: m/z 640 (M+1)⁺.

10

15

Ejemplo 43-Bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(9aR o 9aS)-6-oxooctahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]azetidín-1-il]butil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida

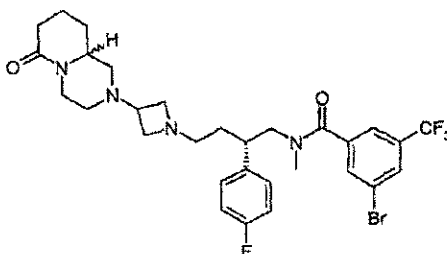
20

A una disolución de 3-bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 267 mg, 0,30 mmol) y uno de los enantiómeros de 2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona descrita en el método 5 (74 mg, 0,35 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se le añadieron DIPEA (150 mg, 1,15 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (86 mg, 0,41 mmol). Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a TA durante 2,5 h. Se lavó la disolución dos veces con NaHCO₃ acuoso y se secó el disolvente orgánico mediante una columna de separación de fases. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice (metanol saturado con amoniaco - cloruro de metileno del 1% al 10%). Se combinaron las fracciones correctas y se eliminó el disolvente por evaporación. Se obtuvieron 133 mg (68%) del compuesto del título como una espuma de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,2-3,8 (mc, 27H), 4,6 (d, 1H), 6,7-7,4 (mc, 6H), 7,7 (s, 1H); CLEM: m/z 640 (M+1)⁺.

25

30

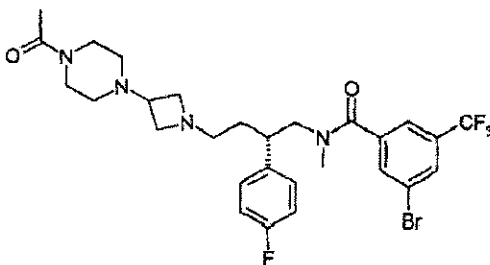
Ejemplo 53-Bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(9aR o 9aS)-6-oxooctahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]azetidín-1-il]butil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida



Se preparó el compuesto del título utilizando el mismo protocolo de alquilación reductora tal como se describió en el ejemplo 4 pero usando el enantiómero opuesto de 2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona descrita en el método 6 como la amina (rendimiento del 67%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,2-3,8 (mc, 27H), 4,5-4,6 (d, 1H), 6,7-7,4 (mc, 6H), 7,7 (s, 1H); CLEM: m/z 640 (M+1)⁺.

Ejemplo 6

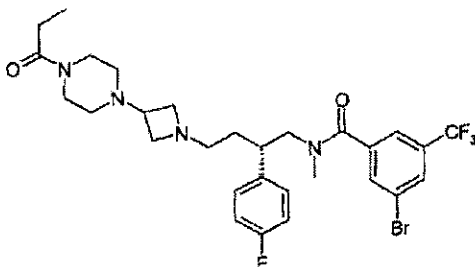
3-Bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]butil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida



Se disolvió 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 11,2 g, 25 mmol) en metanol (50 ml) junto con trietilamina (3,5 ml, 25 mmol). Junto con otra porción de trietilamina (3,5 ml, 25 mmol) se transfirió la disolución a un matraz que contenía diclorhidrato de 1-acetil-4-azetidín-3-ilpiperazina (véase el documento WO 96/05193; 8,4 g, 32,6 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 45 min. y entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,0 g, 37,6 mmol) por partes durante una hora. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 45 min. Se añadió agua (0,45 ml) y entonces se eliminó la mayor parte del disolvente por evaporación. Se disolvió el residuo en tolueno (56 ml) y entonces se añadió una disolución acuosa de NaOH al 10% (55 ml) mientras se calentaba hasta 40°C. Se agitó la mezcla vigorosamente a 45°C durante 5 min. Se separó la fase acuosa y se dejó la disolución orgánica en la campana durante la noche. Tras varios intentos de cristalizar el producto en diferentes disolventes se purificó el compuesto mediante cromatografía en gel de sílice (metanol saturado con amoníaco – cloruro de metileno del 1% al 10%). Se obtuvieron 8,3 g (54%) del compuesto del título como una espuma de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,4-1,8 (mc, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,1-3,8 (mc, 21H), 6,8-7,4 (mc, 6H), 7,7 (s, 1H); CLEM: m/z 614 (M+1)⁺.

Ejemplo 7

Diclorhidrato de 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]butil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida

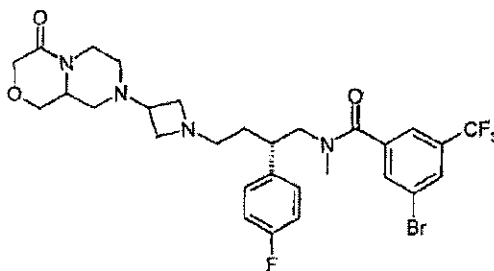


Se disolvieron 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 165 mg, 0,4 mmol) y 1-azetidín-3-il-4-propionilpiperazina (véase el método 7; 80 mg, 0,41 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) junto con una cantidad pequeña de metanol seco (0,2 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (157 mg, 0,74 mmol) junto con DIPEA (143 mg, 1,11 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2,5 h y entonces se diluyó con cloruro de metileno. Se lavó la disolución dos veces con NaHCO₃ acuoso y entonces con salmuera. Se separó la fase orgánica mediante una columna de separación de fases y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (metanol - cloruro de

metileno 5:95). Se disolvió el producto aceitoso en ácido clorhídrico 2 M y entonces se eliminó el disolvente mediante liofilización. Se obtuvieron 120 mg (48%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,2-3,8 (mc, 28H), 6,8-7,8 (mc, 7H); CLEM: m/z 628 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 8

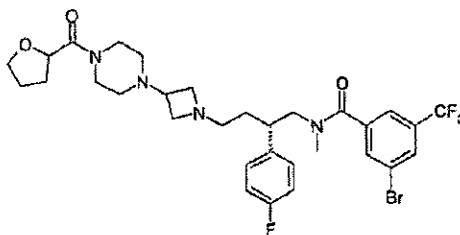
5 3-Bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-oxohexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]azetidín-1-il)butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida



Se disolvió clorhidrato de 8-azetidín-3-ilhexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona (véase el método 8; 43 mg, 0,17 mmol) en metanol (3 ml) junto con unas pocas gotas de agua y ácido acético (0,2 ml). Se añadió 3-bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 80 mg, 0,18 mmol) disuelta en metanol (1 ml) a la primera disolución junto con cianoborohidruro de (poliestirilmetil)-trimetilamonio (4,2 mmol/g, 47 mg, 0,25 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 5 min. usando calentamiento de un solo nodo de microondas. Se separó la resina por filtración y se lavó con metanol. Se concentró el filtrado por evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo - disolución acuosa de formiato de amonio 0,1 M y ácido fórmico 0,1 M, del 10% al 50%). Se eliminó el disolvente de las fracciones recogidas por evaporación seguido por liofilización. Se repartió el residuo entre cloruro de metileno y NaHCO_3 acuoso. Se separaron las dos fases mediante una columna de separación de fases y entonces se eliminó el disolvente de la disolución orgánica por evaporación. Se obtuvieron 50 mg (44%) del compuesto del título. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_3OD): 1,5-1,7 (a, 1H), 1,7-2,0 (mc, 3H), 2,2-4,2 (mc, 21H), 4,5 (d, 1H), 7,0-7,6 (mc, 6H), 7,9 (d, 1H); CLEM: m/z 642 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 9

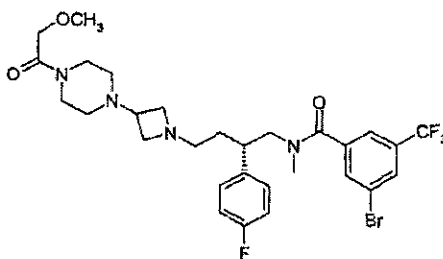
3-Bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]azetidín-1-il)butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida



Se preparó el compuesto del título utilizando el mismo protocolo de alquilación reductora tal como se describió en el ejemplo 8 pero usando 1-azetidín-3-il-4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazina (véase el método 9) como la amina (rendimiento del 60%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_3OD): 1,5-4,9 (mc, 30H), 7,0-8,0 (mc, 7H); CLEM: m/z 670 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 10

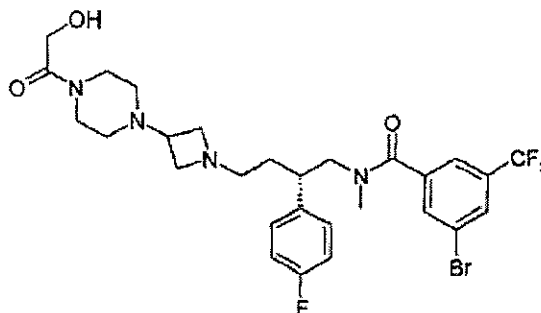
30 3-Bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]azetidín-1-il)butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida



Se preparó el compuesto del título utilizando el mismo protocolo de alquilación reductora tal como se describió en el ejemplo 8 pero usando 1-azetidín-3-il-4-(metoxiacetil)piperazina (véase el método 10) como la amina (rendimiento del 68%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 1,5-1,9 (mc, 2H), 2,2-3,6 (mc, 22H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (t, 1H), 4,2 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,2- 7,3 (d, 1H), 7,3-7,6 (m, 2H), 7,9 (d, 1H); CLEM: m/z 644 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 11

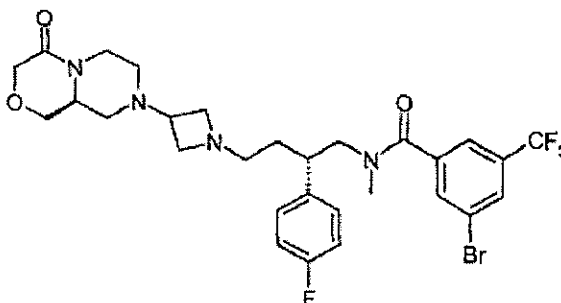
3-Bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-glicolilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]butil)-N-metil-5-trifluorometil)benzamida



10 Se preparó el compuesto del título utilizando el mismo protocolo de alquilación reductora tal como se describió en el ejemplo 8 pero usando 2-(4-azetidín-3-ilpiperazin-1-il)-2-oxoetanol (véase el método 11) como la amina (rendimiento del 50%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 1,6-1,9 (mc, 2H), 2,2-3,6 (mc, 19H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (s, 2H), 7,0 -7,6 (m, 6H), 7,9 (d, 1H); CLEM: m/z 630 (M+1)⁺.

Ejemplo 12

3-Bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-[(9aS)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]azetidín-1-il]butil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida



15

A una disolución de 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 100 mg, 0,22 mmol) y (9aS)-8-azetidín-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona (véase el método 12; ~ 0,20 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió una disolución de cianoborohidruro de sodio (125 mg, 2,0 mmol) y cloruro de zinc (135 mg, 0,99 mmol) en metanol (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 min. y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Se lavó la disolución orgánica con salmuera y entonces se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación y se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo (10 ml), ácido acético (100 mg) y agua (20 ml). Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio 0,1 M acuoso. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron en un rotavapor. Se extrajo el residuo acuoso con acetato de etilo y se secó la disolución orgánica sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación. Se obtuvieron 80 mg (55%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,9-3,8 (mc, 21,5H), 3,9 (d, 1H), 4,1-4,2 (qt, 2H), 4,4 (a, 0,5H), 4,5-4,6 (d, 1H), 6,6-7,5 (mc, 6H), 7,8 (s, 1H); CLEM: m/z 642 (M+1)⁺.

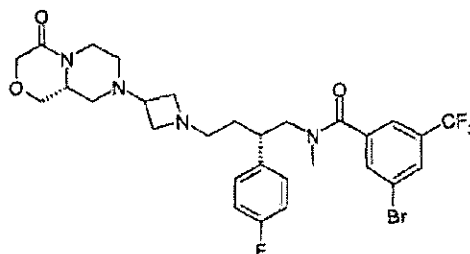
20

25

Ejemplo 13

3-Bromo-N-((2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-[(9aR)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]azetidín-1-il]butil)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida

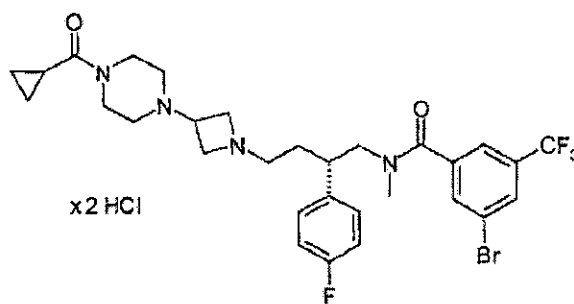
30



5 Se preparó el compuesto del título utilizando el mismo protocolo de reacción de alquilación reductora tal como se describió en el ejemplo 12 pero usando (9a*R*)-8-azetidin-3-ilhexahidro-pirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona (véase el método 13) como la amina (rendimiento del 40%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,9-3,8 (mc, 21,7H), 3,9 (dd, 1H), 4,0-4,2 (qt, 2H), 4,3-4,4 (a, 0,3H), 4,5-4,6 (d, 1H), 6,8-7,4 (mc, 6H), 7,7 (s, 1H); CLEM: m/z 642 (M+1)⁺.

Ejemplo 14

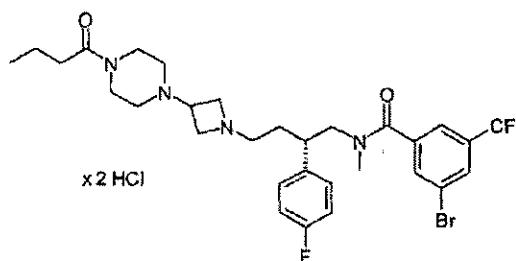
Diclorhidrato de 3-bromo-*N*-[(2*S*)-4-[3-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida



10 A una disolución de 3-bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 450 mg, 1,0 mmol) y 1-azetidin-3-il-4-(ciclopropilcarbonil)piperazina (véase el método 14; ~ 0,9 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió una disolución de cianoborohidruro de sodio (250 mg, 4,0 mmol) y cloruro de zinc (270 mg, 2,0 mmol) en metanol (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min. y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Se lavó la
15 disolución orgánica con salmuera y entonces se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo en primer lugar con acetato de etilo y entonces con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (9:1:1). Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron en un rotavapor y entonces se coevaporó el residuo dos veces usando cloruro de metileno. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y a la disolución se le añadió dietil éter saturado con HCl (1 ml). Se eliminó el disolvente por evaporación y entonces se coevaporó el residuo dos veces
20 con cloruro de metileno. Se obtuvieron 220 mg (30%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,8-1,0 (mc, 4H), 1,2-4,7 (mc, 24H), 6,9-8,0 (mc, 7H); m/z 640 (M+1)⁺.

Ejemplo 15

25 Diclorhidrato de 3-bromo-*N*-[(2*S*)-4-[3-(4-butirilpiperazin-1-il)azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida

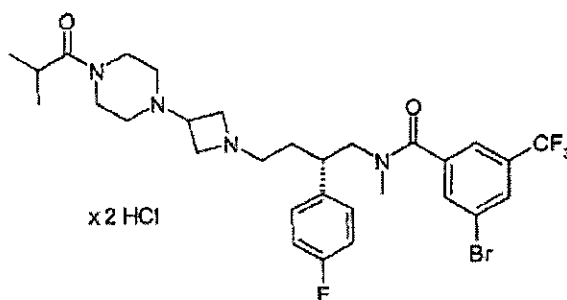


30 A una disolución de 3-bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (véase el método 3; 450 mg, 1,0 mmol) y 1-azetidin-3-il-4-(ciclopropilcarbonil)piperazina (véase el método 15; ~ 0,9 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió una disolución de cianoborohidruro de sodio (250 mg, 4,0 mmol) y cloruro de zinc (270 mg, 2,0 mmol) en metanol (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min. y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Se lavó la

5 disolución orgánica con salmuera y entonces se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo en primer lugar con acetato de etilo y entonces con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina (9:1:1). Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron en un rotavapor, entonces se coevaporó el residuo dos veces usando cloruro de metileno. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y a la disolución se le añadió dietil éter saturado con HCl (1 ml). Se eliminó el disolvente por evaporación y entonces se coevaporó el residuo dos veces con cloruro de metileno. Se obtuvieron 220 mg (30%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,8-1,0 (t, 3H), 1,5-1,6 (qt, 2H), 1,8-2,2 (mc, 3H), 2,4 (t, 2H), 2,6-4,6 (mc, 20H), 7,0-7,6 (mc, 6H), 7,9 (d, 1H); CLEM: m/z 642 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 16

Diclorhidrato de 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]butil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida



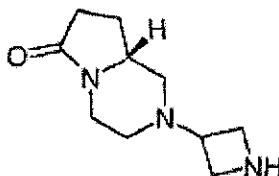
15 Se preparó el compuesto del título utilizando el mismo protocolo de reacción de alquilación reductora tal como se describió en el ejemplo 15 pero usando 1-azetidín-3-il-4-isobutirilpiperazina (véase el método 16) como la amina (rendimiento del 29%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 1,1 (d, 6H), 1,8-2,2 (mc, 3H), 2,6-4,6 (mc, 21H), 6,8-7,6 (mc, 6H), 7,9 (d, 1H); CLEM: m/z 642 (M+1)⁺.

Preparación de materiales de partida

20 Los materiales de partida para los ejemplos anteriores o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan fácilmente mediante métodos convencionales a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son una ilustración, pero no una limitación, de algunos de los materiales de partida.

Método 1

(8aR)-2-Azetidín-3-ilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona



25 (a) (8aR)-2-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

30 Se disolvieron (8aR)-hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (véase el documento WO 03/066635; 0,17 g, 1,2 mmol), metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ilo (véase J. Org. Chem.; 56; 1991; 6729; 0,40 g, 1,3 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) en acetonitrilo. Se calentó la mezcla durante 15 min. a 150°C usando calentamiento de un solo nodo de microondas y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso y se extrajo la fase acuosa adicionalmente con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (metanol - cloruro de metileno 5:95). Se obtuvieron 0,23 g (54%) de (8aR)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona como un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,5-1,6 (m, 2H), 1,7-1,8 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,6-2,7 (d, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,8-2,9 (m, 3H), 3,0 (qn, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 4H); CLEM: m/z 362 (M+1)⁺.

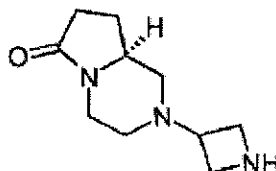
(b) (8aR)-2-Azetidín-3-ilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Se disolvió (8aR)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (0,23 g, 0,64 mmol) en ácido acético (20 ml) y a la disolución resultante se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0,33 g). Se agitó la

- mezcla bajo hidrógeno (5 bar) a TA durante 48 h y entonces se eliminó el catalizador por filtración mediante Celite®. Se eliminó el disolvente por evaporación y se disolvió el residuo en etanol. Se filtró la disolución a través de una columna de intercambio catiónico (Isolute SCX-2, 10 g). Se lavó la columna con etanol y entonces se eluyó el producto con metanol saturado con amoniaco. Se eliminó el disolvente por evaporación y se obtuvieron 0,10 g (84%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,5-1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,7 (d, 1H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,2 (qn, 1H), 3,5-3,7 (m, 4H), 4,0 (dd, 1H).

Método 2

(8aS)-2-Azetidin-3-ilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona



- 10 (a) *(8aS)-2-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona*

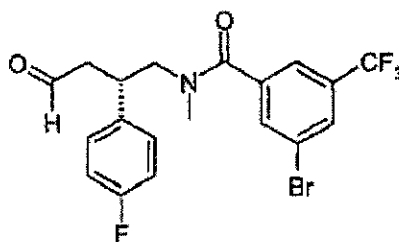
Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de N-alkilación descrito en el método 1a pero usando (8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (véase el documento WO 03/066635) como la amina (rendimiento del 56%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,5-1,6 (qn, 2H), 1,7- 1,8 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,6-2,7 (d, 1H), 2,8 (d, 1H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0 (qn, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (s, 1H), 7,1-7,2 (t, 2H), 7,2-7,3 (t, s 4H), 7,4 (t, 4H); CLEM: m/z 362 (M+1)⁺.

- 15 (b) *(8aS)-2-Azetidin-3-ilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona*

Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de hidrogenación descrito en el método 1b pero usando (8aS)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona como el sustrato (rendimiento del 73%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,5-1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,6-2,8 (d, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 4H), 4,0 (dd, 1H).

Método 3

3-Bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida



- (a) *3-Bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida*

25 A una disolución de [(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina (véase Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265-270; 0,54 g, 2,8 mmol) y ácido 3-bromo-5-trifluorometilbenzoico 5 (0,81 g, 3,0 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron TBTU (0,96 g, 3,0 mmol) y DIPEA (1,41 g, 10,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante la noche a TA y entonces se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las disoluciones orgánicas combinadas tres veces con agua y entonces se secaron mediante una columna de separación de fases. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo - heptano del 10% al 17%). Se obtuvieron 0,86 g (68%) de 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 2,1-3,8 (mc, 8H), 4,9-5,1 (m, 2H), 5,5-5,8 (m, 1H), 6,8-7,4 (mc, 6H), 7,8 (s, 1H).

- 30 (b) *3-Bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida*

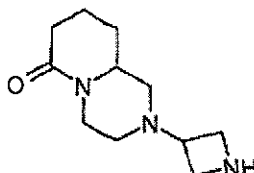
35 A una disolución de 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,86 g, 1,9 mmol) en acetona (45 ml) se le añadieron OsO₄ (al 2,5% en alcohol t-butílico, 0,49 ml, 0,039 mmol) y 4-óxido de 4-metilmorfolina (0,41 g, 3,5 mmol). Se agitó la disolución bajo nitrógeno a TA durante la noche y entonces se añadió una disolución acuosa de NaHSO₃ (39%, 45 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h, se diluyó con agua y entonces se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Se separaron las disoluciones orgánicas combinadas mediante una columna de separación de fases y se eliminó el disolvente por evaporación. Se disolvió el residuo

40

(1,08 g) en THF (18 ml) y agua (4,5 ml) y a la disolución resultante se le añadió NaIO_4 (0,73 g, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a TA. Se repartió la mezcla entre cloruro de metileno y agua. Se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno y entonces se lavaron las disoluciones orgánicas combinadas con salmuera y se separaron mediante una columna de separación de fases. Se eliminó el disolvente por evaporación y se obtuvieron 0,78 g (90%) del compuesto del título. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): 2,4-4,4 (mc, 8H), 6,8-7,8 (mc, 7H), 9,8 (s, 1H); CLEM: m/z 447 ($\text{M}-1$)⁺.

Método 4

2-Azetidin-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona



10 (a) 2-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona

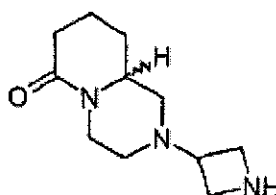
A una disolución de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (véase Bioorg. Med. Chem. Lett.; 13; 2003; 2191-2194, 1,32 g, 5,6 mmol) y clorhidrato de octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona (véase Bioorg. Med. Chem.; 2004; 71-86; 1,30 g, 6,8 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido acético (1 ml). Se mezcló la disolución con cianoborohidruro de (poliestirilmetil)-trimetilamonio (4,2 mmol/g, 1,67 g, 8,8 mmol) y se calentó la mezcla durante 5 min. a 120°C usando calentamiento de un solo nodo de microondas. Se separó la resina por filtración y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de metanol saturado con amoniaco (2%) y cloruro de metileno. Se obtuvieron 0,58 g (28%) de 2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona como un aceite. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,4 (q, 1H), 1,7 (t, 2H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,4-2,5 (d, 1H), 2,7-2,8 (t, 3H), 3,0 (m, 3H), 3,4-3,6 (m, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,6 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 4H); CLEM: m/z 376 ($\text{M}+1$)⁺.

20 (b) 2-Azetidin-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de hidrogenación descrito en el método 1b pero usando 2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona como el sustrato (rendimiento del 99%). CLEM: m/z 210 ($\text{M}+1$)⁺.

25 Método 5

Uno de los enantiómeros de 2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona



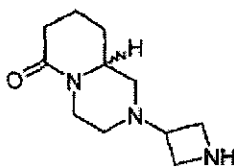
30 (a) (+)-2-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Se separaron los dos enantiómeros de 2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona (véase el método 4a) mediante cromatografía quiral usando columna Chiralcel® OD (250x20 mm). La fase móvil fue heptano/IPA/trietilamina (70/30/0,1) y la cantidad inyectada fue de 160 mg. La concentración de muestra fue de 20 mg/ml en IPA. A partir del 448 mg compuesto racémico se obtuvieron 134 mg de (+)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona con una pureza óptica de más del 99,9% de e.e. Se determinó el signo de la rotación óptica (+) mediante medición en línea. CLEM: m/z 376 ($\text{M}+1$)⁺.

35 (b) (+)-2-Azetidin-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Se disolvieron (+)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona (138 mg, 0,37 mmol) y formiato de amonio (70 mg, 1,1 mmol) en etanol (3 ml). Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (52 mg) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 2 min. usando calentamiento de un solo nodo de microondas. Se eliminó por filtración el catalizador y se eliminó el disolvente por evaporación. Se obtuvieron 77 mg (100%) del compuesto del título. CLEM: m/z 210 ($\text{M}+1$)⁺.

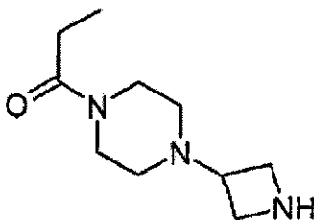
Método 6

El enantiómero opuesto de 2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona*(a) (-)-2-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona*

- 5 Se aisló el enantiómero(-) de 2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona (véase el método 4a) mediante cromatografía quiral usando las condiciones descritas en el método 5. A partir de 448 mg del compuesto racémico se obtuvieron 138 mg de (-)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona con una pureza óptica de más del 99,9% de e.e. Se determinó el signo de la rotación óptica (-) mediante medición en línea. CLEM: m/z 376 (M+1)⁺.

(b) El enantiómero opuesto de 2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona

- 10 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de hidrogenación descrito en el método 5b pero usando (-)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona como el sustrato (rendimiento del 100%). CLEM: m/z 210 (M+1)⁺.

Método 71-Azetidín-3-il-4-propionilpiperazina

- 15 *(a) 1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina*

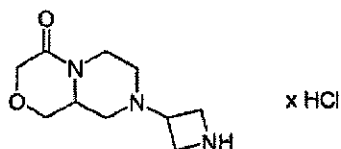
- 20 Se agitó una mezcla de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ilo (véase J. Org. Chem.; 56; 1991; 6729; 25 g, 78,6 mmol), piperazina (67,7 g, 0,79 mol) y acetonitrilo seco a 60°C durante la noche bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla y se repartió entre agua y cloruro de metileno. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó la disolución sobre Na₂SO₄ y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol - cloruro de metileno 5:95). Se obtuvieron 17,5 g (72%) de 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,1-2,4 (m, 4H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,4 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H); CLEM: m/z 308 (M+1)⁺.

(b) 1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]-4-propionilpiperazina

- 25 Se agitó una mezcla de 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina (250 mg, 0,81 mmol), K₂CO₃ (146 mg, 1,1 mmol), cloruro de propionilo (98 mg, 1,1 mmol) y acetonitrilo (6 ml) a TA durante 16 h. Se filtró la mezcla a través de una columna de separación de fases y se eliminó el disolvente por evaporación. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se lavó la disolución con NaHCO₃ acuoso. Se separó la fase orgánica usando una columna de separación de fases y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se obtuvieron 216 mg (73%) de 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-propionilpiperazina como un aceite. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,1-1,2 (t, 3H), 2,2-2,4 (m, 6H), 2,9 (t, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 4H), 3,6 (a, 2H), 4,4 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 4H); CLEM: m/z 364 (M+1)⁺.

(c) 1-Azetidín-3-il-4-propionilpiperazina

- 35 Se disolvió 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-propionilpiperazina (0,22 g, 0,59 mmol) en una mezcla de etanol (9 ml) y ácido acético (0,2 ml) y a la disolución resultante se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (83 mg). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno (5 bar) a TA durante 23 h y entonces se eliminó el catalizador por filtración mediante una columna de separación de fases lavando entonces con etanol. Se eliminó el disolvente por evaporación y se disolvió el residuo en metanol (1 ml). Se filtró la disolución a través de una columna de intercambio catiónico (Isolute SCX-2, 10 g). Se lavó la columna con THF y entonces se eluyó el producto con metanol saturado con amoníaco. Se eliminó el disolvente por evaporación y se obtuvieron 0,13 g (100%) del compuesto del título como un aceite. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 1,1 (t, 3H), 2,3-2,5 (m, 6H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,9-4,0 (m, 4H).

Método 8Clorhidrato de 8-azetidín-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona*(a) 4-Oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-8(1H)-carboxilato de terc-butilo*

- 5 A una disolución de 3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 1,7 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió trietilamina (505 mg, 5,0 mmol) a 0°C. Se disolvió cloruro de cloroacetilo (282 mg, 2,5 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió la disolución a la primera disolución gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y entonces a TA durante 3 h. Se añadió una disolución acuosa de KHSO₄ (1 M, 5 ml) y entonces se separó la fase orgánica mediante una columna de separación de fases. Se eliminó el disolvente por evaporación y se disolvió el producto intermedio de amida, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, en DMF (2 ml). Mientras se enfriaba y bajo nitrógeno se añadió la disolución gota a gota a una suspensión de NaH (60 mg, 2,5 mmol) en DMF. Se agitó la mezcla a TA durante 48 h, entonces se diluyó con acetato de etilo y entonces se vertió sobre HCl acuoso (0,5 M). Se ajustó el pH a 12 con NaOH y entonces se separó la fase orgánica. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 90 mg (21%) de 4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-8(1H)-carboxilato de terc-butilo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 2,5-2,7 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,9-4,2 (m, 5H), 4,5 (d, 1H); CLEM: m/z 257 (M+1)⁺.

(b) Clorhidrato de hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona

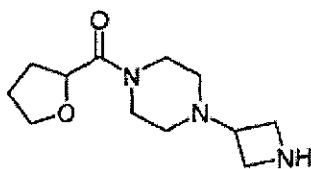
- 20 A una disolución de 4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-8(1H)-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió HCl acuoso concentrado (3 gotas). Se agitó la mezcla a TA durante 30 min. y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se obtuvieron 74 mg (100%) de clorhidrato de hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 3,0-3,2 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,2 (s, 2H), 4,7-4,8 (m, 1H); CLEM: m/z 157 s (M+1)⁺.

(c) 8-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona

- 25 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de alquilación reductora descrito en el ejemplo 4a pero usando clorhidrato de hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona como la amina (rendimiento del 54%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,7 (t, 1H), 1,8-1,9 (m, 1H), 2,6 (d, 1H), 2,7-2,8 (m, 2H) 3,2,9 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,9 (dd, 1H), 4,1-4,2 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,5-4,6 (d, 1H); CLEM: m/z 378 (M+1)⁺.

(d) Clorhidrato de 8-azetidín-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona

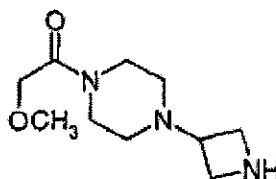
- 30 Se disolvió 8-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona (84 mg, 0,22 mmol) en una mezcla de etanol (4 ml) y ácido acético (0,4 ml) y a la disolución resultante se le añadió una cantidad pequeña de hidróxido de paladio sobre carbono. Se agitó la mezcla bajo hidrógeno (5 bar) a TA durante 24 h y entonces se eliminó el catalizador por filtración mediante Celite®. Se eliminó el disolvente por evaporación y se repartió el residuo entre tolueno y HCl acuoso (0,1 M). Se separó la disolución acuosa y se eliminó el disolvente mediante liofilización. Se obtuvieron 53 mg (96%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, D₂O): 3,0-3,3 (m, 3H), 3,6 (t, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,2 (dd, 1H), 4,3 (s, 2H), 4,5-4,7 (m, 4H), 4,7-4,8 (m, 2H); CLEM: m/z 212 (M+1)⁺.

Método 91-Azetidín-3-il-4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazina*(a) 1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]-4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazina*

- 40 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de alquilación reductora descrito en el método 4a pero usando 1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazina como la amina (rendimiento del 82%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 1,9-2,0 (m, 3H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 3H), 3,0 (m, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,8 (qt, 1H), 3,9 (qt, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,7 (t, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,3 (t, 4H), 7,4 (t, 4H); CLEM: m/z 406 (MH)⁺.

(b) 1-Azetidin-3-il-4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazina

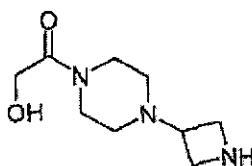
Se colocó hidróxido de paladio sobre carbono (0,15 g) en un tubo de 5 ml y entonces se añadió una disolución de 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazina (0,66 g, 1,6 mmol), metanol (4 ml) y ácido acético (0,3 ml). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno (1,6 bar) a TA durante 60 h y entonces se eliminó el catalizador por filtración mediante Celite®. Se eliminó el disolvente por evaporación y se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin cuantificación. CLEM: m/z 240 (M+1)⁺.

Método 101-Azetidin-3-il-4-(metoxiacetil)piperazina10 *(a) 1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]-4-(metoxiacetil)piperazina*

A una disolución de 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina (véase el método 7a; 615 mg, 2,0 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron ácido metoxiacético (272 mg, 3,0 mmol), DIPEA (310 mg, 2,4 mmol) y TBTU (770 mg, 2,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 12 h y entonces se repartió entre cloruro de metileno y NaHCO₃ acuoso. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloruro de metileno y entonces se lavaron las disoluciones orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el producto mediante cromatografía de fase inversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio 0,1 M acuoso como eluyente. Se obtuvieron 610 mg (80%) de 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-(metoxiacetil)piperazina. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 2,3-2,4 (m, 4H), 3,0 (m, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,1 (s, 2H), 4,5 (s, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,3 (t, 4H), 7,4 (d, 4H); CLEM: m/z 380 (M+1)⁺.

20 *(b) 1-Azetidin-3-il-4-(metoxiacetil)piperazina*

Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de hidrogenación descrito en el método 9b pero usando 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-(metoxiacetil)piperazina como el sustrato. Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin cuantificación. CLEM : m/z 214 (M+1)⁺.

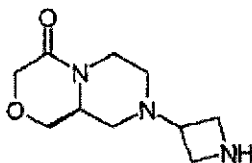
Método 1125 2-(4-Azetidin-3-ilpiperazin-1-il)-2-oxoetanol*(b) 2-(4-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]piperazin-1-il)-2-oxoetanol*

Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de formación de amida descrito en el método 10a pero usando ácido 2-hidroxiacético como el ácido carboxílico (rendimiento del 54%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 2,3-2,4 (m, 4H), 3,0 (m, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 4,1 (s, 2H), 4,5 (s, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,3 (t, 4H), 7,4 (d, 4H); CLEM: m/z 366 (M+1)⁺.

(b) 2-(4-Azetidin-3-ilpiperazin-1-il)-2-oxoetanol

Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de hidrogenación descrito en el método 9b pero usando 2-(4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazin-1-il)-2-oxoetanol como el sustrato. Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin cuantificación. CLEM: m/z 200 (M+1)⁺.

Método 12(9aS)-8-Azetidin-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona



(a) Clorhidrato de (3S)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió (2S)-2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y de 1-terc-butilo (véase el documento WO 02/000631; 1,6 g, 4,6 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y a la disolución resultante se le añadió HCl concentrado (1 ml).
 5 Se agitó la mezcla a TA durante la noche y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se obtuvieron 1,3 g (100%) de clorhidrato de (3S)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 3,1-3,4 (m, 5H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 5,2 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H); CLEM: m/z 251 (M+1)⁺.

(b) (3S)-4-(Bromoacetil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

10 Se disolvió clorhidrato de (3S)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (0,83 g, 2,9 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) junto con DIPEA (1,5 ml, 8,6 mmol). Se añadió cloruro de bromoacetilo (0,48 g, 3,0 mmol) a 0°C mediante gotas. Se agitó la mezcla a TA durante 1 h y entonces se añadió agua (10 ml). Se separaron las fases mediante una columna de separación de fases. Se recogió la disolución orgánica y se eliminó el disolvente por evaporación. Se obtuvieron 1,1 g (100%) de (3S)-4-(bromoacetil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo
 15 como un aceite de color marrón. CLEM: m/z 370 (M-1)⁻.

(c) (9aS)-4-Oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-8(1H)-carboxilato de bencilo

Se disolvió (3S)-4-(bromoacetil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,1 g, 2,9 mmol) en tolueno (25 ml) y a la disolución resultante se le añadió carbonato de potasio (4,0 g, 28,8 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche, se enfrió hasta TA y entonces se eliminaron por filtración los sólidos. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice (metanol - cloruro de metileno del 1% al 10%). Se obtuvieron 0,19 g (23%) de (9aS)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-8(1H)-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 2,6-3,0 (m, 3H), 3,4-3,6 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1-4,3 (m, 4H), 4,5 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H).

(d) (9aS)-Hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona

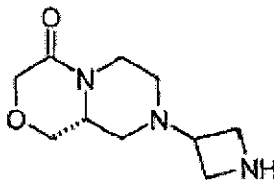
25 Se disolvió (9aS)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-8(1H)-carboxilato de bencilo (0,19 g, 0,65 mmol) en etanol (20 ml). Se transfirió la disolución a un vial de 25 ml, que contenía paladio al 10% sobre carbono (0,1 g), ácido fórmico (0,1 g, 2,2 mmol) y formiato de amonio (0,2 g, 3,17 mmol). Se calentó la mezcla durante 5 min. a 120°C usando calentamiento de un solo nodo de microondas. Se eliminó por filtración el catalizador y se usó la disolución de (9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona en bruto en la siguiente etapa sin purificación ni
 30 cuantificación.

(e) (9aS)-8-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona

A una disolución de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (véase Bioorg. Med. Chem. Lett.; 13; 2003; 2191-2194, ~ 0,65 mmol) y (9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona (0,65 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió una disolución de cianoborohidruro de sodio (125 mg, 2,0 mmol) y cloruro de zinc (135 mg, 1,0 mmol) en metanol (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min. y entonces se eliminó el disolvente por evaporación. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Se lavó la disolución orgánica con salmuera y entonces se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación y se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo (10 ml), ácido acético (100 mg) y agua (10 ml). Se purificó el producto mediante cromatografía de fase inversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio 0,1 M acuoso. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron en un rotavapor. Se extrajo el residuo acuoso con acetato de etilo y se secó la disolución orgánica sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación y se obtuvieron 170 mg (69%) de (9aS)-8-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,6-1,7 (m, 1H), 1,8-1,9 (m, 1H), 2,6 (d, 1H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0 (qn, 1H), 3,3-3,7 (m, 4H), 3,9 (dd, 1H), 4,0-4,2 (qt, 0 2H), 4,4 (s, 1H), 4,5 (dd, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 4H); CLEM: m/z 378 (M+1)

45 (f) (9aS)-8-Azetidín-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona

Se disolvió (9aS)-8-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona (85 mg, 0,22 mmol) en etanol (18 ml). Se transfirió la disolución a un vial de 25 ml, que contenía etanol (2 ml), paladio al 10% sobre carbono (0,1 g), ácido fórmico (0,1 g, 2,2 mmol) y formiato de amonio (0,2 g, 3,17 mmol). Se calentó la mezcla durante 5 min. a 120°C usando calentamiento de un solo nodo de microondas. Se eliminó por filtración el catalizador y se usó la disolución de (9aS)-8-azetidín-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona en bruto en la siguiente etapa sin purificación ni cuantificación.
 50

Método 13(9aR)-8-Azetidin-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona*(a) (2R)-2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-terc-butilo*

- 5 Se disolvió ácido (2R)-4-[(benciloxi)carbonil]-1-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (1,4 g, 3,9 mmol) en dimetoxietano (10 ml) y a la disolución resultante enfriada se le añadió N-metilmorfolina (0,4 g, 3,9 mmol) seguida por cloroformiato de isobutilo (0,54 g, 3,9 mmol) mediante gotas. Se agitó la mezcla a 0°C durante 20 min. y entonces se filtró la mezcla. Se transfirió el filtrado a un matraz de 500 ml y entonces se volvió a enfriar. Se añadió borohidruro de sodio (0,22 g, 5,9 mmol) disuelto en agua (5 ml) y se retiró el baño de enfriamiento externo. Se agitó
- 10 la mezcla de reacción hasta que su temperatura alcanzó TA momento en el que se añadió agua (120 ml). Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo y se secaron las disoluciones orgánicas combinadas y entonces se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo - heptano del 10% al 70%). Se obtuvieron 1,2 g (84%) de (2R)-2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-terc-butilo como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 2,7-3,2 (a, 4H), 3,5 (a, 2H), 3,8-4,2 (m, 4H),
- 15 5,1 (m, 2H), 7,2- 7,4 (m, 5H); CLEM: m/z 349 (M-1)⁻

(b) Clorhidrato de (3R)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

- Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de hidrólisis descrito en el ejemplo 12a pero usando (2R)-2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-terc-butilo como el sustrato (rendimiento del 100%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 3,1-3,4 (m, 5H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 5,2 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H); CLEM: m/z 251 (M+1)⁺.
- 20

(c) (3R)-4-(Bromoacetil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de acilación descrito en el ejemplo 12b pero usando clorhidrato de (3R)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo como la amina (rendimiento del 100%). CLEM: m/z 370 (M-1)⁻.

- 25 *(d) (9aR)-4-Oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-8(1H)-carboxilato de bencilo*

Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de ciclación descrito en el ejemplo 12c pero usando (3R)-4-(bromoacetil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo como el sustrato (rendimiento del 17%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 2,6-3,0 (m, 3H), 3,4-3,6 (m, 2H), 4,0-4,3 (m, 5H), 4,6 (d, 1H), 5,1-5,2 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H); CLEM: m/z 291 (M+1)⁺.

- 30 *(e) (9aR)-Hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona*

Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de desprotección reductora descrito en el ejemplo 12d pero usando (9aR)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-8(1H)-carboxilato de bencilo como el sustrato. Se usó la disolución de (9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona en bruto en la siguiente etapa sin purificación ni cuantificación.

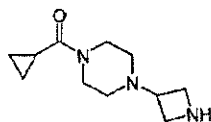
- 35 *(f) (9aR)-8-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona*

- Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de alquilación reductora descrito en el ejemplo 12e pero usando (9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona como la amina (rendimiento del 71%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,6-1,7 (t, 1H), 1,8 (dt, 1H), 2,5- 2,6 (d, 1H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,9-3,0 (qn, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,8-3,9 (dd, 1H), 4,0-4,2 (qt, 2H), 4,2-4,3 (s, 1H), 4,4-4,5 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 4H); CLEM: m/z 378 (M+1)⁺.
- 40

(g) (9aR)-8-Azetidin-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona

- Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de desprotección reductora descrito en el ejemplo 12f pero usando (9aR)-8-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona como el sustrato. Se usó la disolución de (9aR)-8-azetidín-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona en bruto en la siguiente etapa sin purificación ni cuantificación. CLEM: m/z 212 (M+1)⁺.
- 45

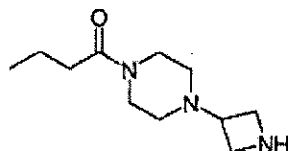
Método 14

1-Azetidin-3-il-4-(ciclopropilcarbonil)piperazina*(a) 1-(Ciclopropilcarbonil)-4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina*

5 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de acilación descrito en el ejemplo 7b pero usando cloruro de ciclopropanocarbonilo como el agente de acilación (rendimiento del 60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,7 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 1H) 2,2-2,4 (a, 4H), 2,8-3,0 (m, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,6 (a, 4H), 4,4 (s, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,4 (d, 4H); CLEM: m/z 376 (M+1)⁺.

(b) 1-Azetidin-3-il-4-(ciclopropilcarbonil)piperazina

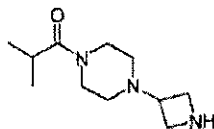
10 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de desprotección reductora descrito en el método 12f pero usando 1-(ciclopropilcarbonil)-4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina como el sustrato. Se usó la disolución de 1-azetidín-3-il-4-(ciclopropilcarbonil)piperazina en bruto en la siguiente etapa sin purificación ni cuantificación. CLEM: m/z 210 (M+1)⁺.

Método 151-Azetidin-3-il-4-butililpiperazina*(a) 1-Butiril-4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina*

15 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de acilación descrito en el ejemplo 7b pero usando cloruro de butirilo como el agente de acilación (rendimiento del 50%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,9 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 4H), 2,2-2,3 (m, 4H), 2,8-3,0 (m, 3H), 3,3 (a, 2H), 3,5 (a, 2H), 3,6 (a, 2H), 4,4 (s, 1H), 7,1-7,2 (t, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,4 (d, 4H); CLEM: m/z 378 (M+1)⁺.

(b) 1-Azetidin-3-il-4-butililpiperazina

20 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de desprotección reductora descrito en el método 12f pero usando 1-butiril-4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina como el sustrato. Se usó la disolución de 1-azetidín-3-il-4-butililpiperazina en bruto en la siguiente etapa sin purificación ni cuantificación. CLEM: m/z 212 (M+1)⁺.

Método 161-Azetidin-3-il-4-isobutililpiperazina*(a) 1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]-4-isobutililpiperazina*

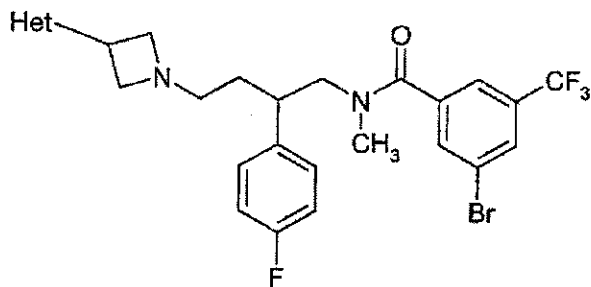
30 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de acilación descrito en el ejemplo 7b pero usando cloruro de isobutililo como el agente de acilación (rendimiento del 59%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,1 (d, 6H), 2,3 (m, 4H), 2,8 (qn, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,0 (qn, 1H), 3,4 (t, 20 2H), 3,5 (a, 2H), 3,6 (a, 2H), 4,4 (s, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,4 (d, 4H); CLEM: m/z 378 (M+1)⁺.

(b) 1-Azetidin-3-il-4-isobutililpiperazina

35 Se preparó el compuesto del título utilizando el protocolo de reacción de desprotección reductora descrito en el método 12f pero usando 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-isobutililpiperazina como el sustrato. Se usó la disolución de 1-azetidín-3-il-4-isobutililpiperazina en bruto en la siguiente etapa sin purificación ni cuantificación. CLEM: m/z 212 (M+1)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

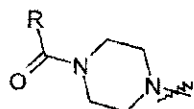


(I)

en la que

5

Het es

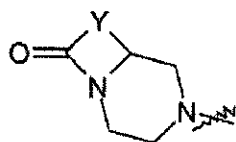


en el que

R es alquilo C₁-C₄; ciclopropilo; metoxialquilo C₁-C₄; etoxialquilo C₁-C₄; hidroxialquilo C₁-C₄; tetrahydrofuran-2-ilo; tetrahydrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-2-ilo; tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo;

10

o Het es



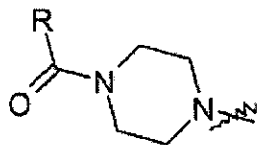
en el que

Y es alquilo C₁-C₃; -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;

15

así como sales farmacéutica y farmacológicamente aceptables del mismo y enantiómeros del compuesto de fórmula I y sales de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Het es

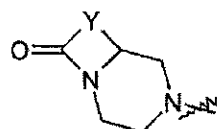


en el que

20

R es alquilo C₁-C₄; metoxialquilo C₁-C₄; etoxialquilo C₁-C₄; hidroxialquilo C₁-C₄; tetrahydrofuran-2-ilo; tetrahydrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-2-ilo; tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Het es



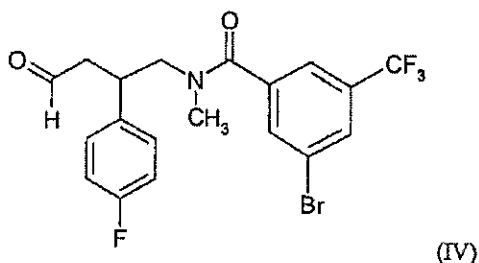
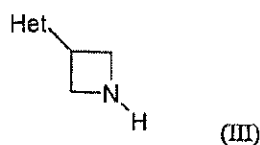
en el que

Y es alquilo C₁-C₃; -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-.

4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R es alquilo C₁-C₃.
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R es alquilo C₁-C₂.
- 5 6. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R es metoxialquilo C₁-C₂.
7. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R es etoxialquilo C₁-C₂.
8. Compuesto según la reivindicación 3, en el que Y es alquilo C₂-C₃.
9. Compuesto según la reivindicación 3, en el que Y es -CH₂-O-CH₂-.
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, siendo el compuesto el enantiómero S.
- 10 11. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de
 - 3-bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(8*aR*)-6-oxohexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]azetidín-1-il}butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 3-bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(8*aS*)-6-oxohexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]azetidín-1-il}butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 15 3-bromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(6-oxooctahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)azetidín-1-il]butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 3-bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(9*aR*)-6-oxooctahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]azetidín-1-il}butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 20 3-bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(9*aS*)-6-oxooctahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]azetidín-1-il}butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 3-bromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 3-bromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 25 3-bromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-oxohexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)azetidín-1-il]butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 3-bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]azetidín-1-il}butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 30 3-bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]azetidín-1-il}butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 3-bromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-glicololpiperazin-1-il)azetidín-1-il]butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 3-bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(9*aS*)-4-oxohexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]azetidín-1-il}butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 35 3-bromo-*N*-((2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-{3-[(9*aR*)-4-oxohexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]azetidín-1-il}butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 3-bromo-*N*-[(2*S*)-4-{3-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]azetidín-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 40 3-bromo-*N*-[(2*S*)-4-[3-(4-butirilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida y
 - 3-bromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]butil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en terapia.
13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de un trastorno gastrointestinal funcional.

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SII.
- 5 15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dispepsia funcional.
16. Formulación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 como principio activo y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
17. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):

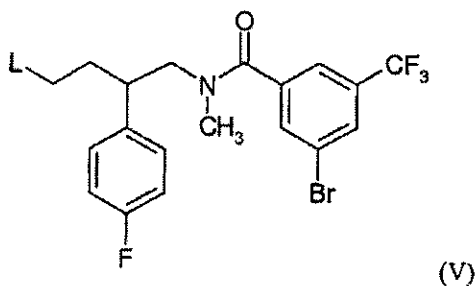


10

en la que Het es tal como se definió en la reivindicación 1; y las condiciones son tales que la alquilación reductora de los compuestos de las fórmulas (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de fórmulas (III) y el átomo de carbono del grupo aldehído de los compuestos de fórmulas (IV); o

15

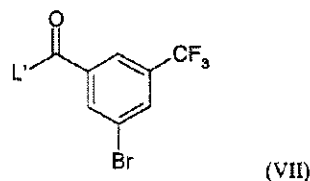
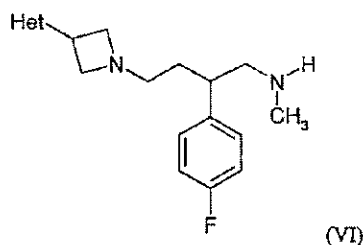
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (V):



20

en las que Het es tal como se definió en la reivindicación 1; y L es un grupo tal que la alquilación de los compuestos de las fórmulas (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de fórmulas (III) y el átomo de carbono de los compuestos de fórmulas (V) que es adyacente al grupo L; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII):



en las que Het es tal como se definió en la reivindicación 1; y L' es un grupo saliente;
en el que cualquier otro grupo funcional está protegido, si es necesario, y:

- i) eliminar cualquier grupo protector;
- ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

5

18. Compuesto seleccionado de

- (8aR)-2-azetidín-3-ilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
- (8aR)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
- (8aS)-2-azetidín-3-ilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
- 10 (8aS)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
- 2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona;
- (+)-2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona;
- (+)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona
- 15 (-)-2-azetidín-3-iloctahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona;
- (-)-2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]octahidro-6H-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 1-azetidín-3-il-4-propionilpiperazina;
- 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazina;
- 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-propionilpiperazina;
- 20 clorhidrato de 8-azetidín-3-ilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona;
- 4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-4(3H)-carboxilato de terc-butilo;
- clorhidrato de hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona;
- 8-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona;
- 1-azetidín-3-il-4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazina;
- 25 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazina;
- 1-azetidín-3-il-4-(metoxiacetil)piperazina;
- 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-(metoxiacetil)piperazina;

- 2-(4-azetidín-3-ilpiperazín-1-il)-2-oxoetanol
- 2-{4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazín-1-il}-2-oxoetanol;
- (9a*S*)-8-azetidín-3-ilhexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazín-4(3*H*)-ona;
- clorhidrato de (3*S*)-3-(hidroximetil)piperazína-1-carboxilato de bencilo;
- 5 (3*S*)-4-(bromoacetil)-3-(hidroximetil)piperazína-1-carboxilato de bencilo;
- (9a*S*)-4-oxohexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazína-8(1*H*)-carboxilato de bencilo;
- (9a*S*)-hexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazín-4(3*H*)-ona;
- (9a*S*)-8-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazín-4(3*H*)-ona;
- (9a*S*)-8-azetidín-3-ilhexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazín-4(3*H*)-ona;
- 10 (9a*R*)-8-azetidín-3-ilhexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazín-4(3*H*)-ona;
- (2*R*)-2-(hidroximetil)piperazína-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y de 1-terc-butilo;
- clorhidrato de (3*R*)-3-(hidroximetil)piperazína-1-carboxilato de bencilo;
- (3*R*)-4-(bromoacetil)-3-(hidroximetil)piperazína-1-carboxilato de bencilo;
- (9a*R*)-4-oxohexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazína-8(1*H*)-carboxilato de bencilo;
- 15 (9a*R*)-hexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazín-4(3*H*)-ona;
- (9a*R*)-8-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazín-4(3*H*)-ona;
- (9a*R*)-8-azetidín-3-ilhexahidropirazín-2,1-*c*[1,4]oxazín-4(3*H*)-ona;
- 1-azetidín-3-il-4-(ciclopropilcarbonil)piperazína;
- 1-(ciclopropilcarbonil)-4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazína;
- 20 1-azetidín-3-il-4-butirilpiperazína;
- 1-butiril-4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperazína;
- 1-azetidín-3-il-4-isobutirilpiperazína;
- 1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-4-isobutirilpiperazína.