

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 909**

51 Int. Cl.:

C07D 471/20 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2013 E 13720801 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2817312**

54 Título: **Novedosos compuestos antagonistas del receptor de la neuroquinina 1**

30 Prioridad:

22.02.2012 US 201261601902 P

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

05.05.2016

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**SØRENSEN, MORTEN DAHL;
DI FABIO, ROMANO;
POZZAN, ALFONSO;
CATALANI, MARIA PIA;
BLADH, HAAKON y
FELDING, JAKOB**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 568 909 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

Novedosos compuestos antagonistas del receptor de la neuroquinina 1

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con novedosos compuestos heterocíclicos que son antagonistas del receptor de neuroquinina 1, con intermediarios para la preparación de dichos compuestos, con su uso en terapia, tal como en la profilaxis o tratamiento de enfermedades o condiciones dérmicas pruriginosas, y con composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 El prurito es un síntoma común de enfermedades de la piel, así como un signo de una patología sistémica subyacente. El prurito es una sensación desagradable en la piel que provoca un deseo de rascarse y puede ser aguda (de corta duración), tales como la reacción a una picadura de insecto o crónica (que dura más de 6 semanas) tal como en muchas enfermedades inflamatorias de la piel. Es bien conocido que los pacientes con enfermedades inflamatorias de la piel perciben el prurito tan seriamente que compromete su calidad de vida.

15 El prurito es mediado a través de las terminaciones nerviosas libres, de fibras nerviosas no mielinizadas de tipo C en la epidermis. Se ha encontrado que estas expresan neuropéptidos, y los queratinocitos epidérmicos producen neuropéptidos, receptores para neuropéptidos, factor de crecimiento nervioso, receptor tipo 2 activado por la proteinasa de los receptores vaniloides y los canales de ATP controlados por voltaje (MW Greaves, *Curr. Allergy Asthma Rep.* 10, 2010, pp. 236–242). Se ha demostrado que los neuropéptidos tales como la Sustancia P incrementa la producción y liberación del factor de crecimiento del nervio a partir de queratinocitos cultivados, lo que sugiere que las interacciones entre el sistema inmune y el sistema nervioso son importantes en el desarrollo de la inflamación, incluyendo el prurito. Las enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis y urticaria están asociados con la producción incrementada de citoquinas, neurotrofinas y neuropéptidos que pueden exacerbar el prurito (U. Raap et al., *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 11, 2011, pp. 420–427). Mientras que los neuropéptidos tales como Sustancia P no se consideren cruciales para la patogénesis de las enfermedades inflamatorias de la piel tales como la dermatitis atópica, juegan un papel importante en el desarrollo y la gravedad de la condición, por ejemplo, al provocar el ciclo de comezón–rascado donde el rascado exacerba los síntomas inflamatorios de la dermatitis atópica (J. Salomon y E. Baran, *JEADV* 22, 2008, pp. 223–228). Adicionalmente, un incremento de los nervios dérmicos y la sobreexpresión de los receptores para los neuropéptidos, por ejemplo, el receptor de la neuroquinina 1 se ha encontrado en la piel de pacientes con psoriasis con prurito en oposición a la piel de pacientes con psoriasis sin prurito (S–E. Chang et al., *Br. J. Dermatol.* 156, 2007, pp. 1272–1277).

25 También se ha encontrado que otros tipos de células residentes en la piel liberan mediadores de prurito. Así, los mastocitos contienen grandes cantidades de histamina que se liberan en la activación de las células e inducen el prurito direccionando los receptores H1 de histamina sobre las terminaciones nerviosas. Los eosinófilos que infiltran la piel inflamada en la dermatitis atópica, urticaria y dermatitis de contacto producen y liberan neurotrofinas tales como el factor de crecimiento nervioso.

35 Los tratamientos terapéuticos actuales de prurito incluyen tanto los medicamentos tópicos como los sistémicos. Los tratamientos tópicos incluyen emolientes y cremas de barrera que se cree actúan mejorando la función barrera de la piel, los corticosteroides que no aparecen por ser antipruriginoso en sí mismos, sino que actúan aliviando la inflamación de la piel acompañante. Esto también puede ser el caso de inhibidores de la calcineurina tales como tacrolimus que se ha demostrado reduce el prurito en pacientes con dermatitis atópica. Los antagonistas de la histamina H1 también han demostrado efecto contra el prurito en pacientes con dermatitis atópica, pero exhiben efectos colaterales sistémicos en forma de somnolencia en un número significativo de pacientes. Se han encontrado anestésicos locales tales como la lidocaína que exhibe propiedades antipruriginosas (Patel and Yosipovitch, *Expert Opin. Pharmacother.* 11(10), 2010, 1673–1682).

45 La terapia sistémica del prurito incluyen antihistamínicos orales, antidepresivos, neurolépticos e inmunosupresores tales como la ciclosporina. Se ha encontrado que un antagonista del receptor de neuroquinina 1, aprepitant, que ha sido desarrollado como un fármaco antiemético oral para contrarrestar las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia o después de la cirugía, alivia el prurito en pacientes que sufren de síndrome de Sézary por administración oral (Duval and Dubertret, *New Engl. J. Med.* 361, 2009, pp. 1415–1416) y en pacientes con diátesis atópica, prurigo nodular y prurito sistémico (S. Stander et al., *Plos One*, 2010, p. 5).

El documento WO01/25219 divulga derivados de piperazina que son antagonistas de taquiquininas, incluyendo la sustancia P y otras neuroquininas.

55 El documento WO02/32867 divulga derivados de piperidina que son antagonistas de taquiquininas, incluyendo la sustancia P y otras neuroquininas

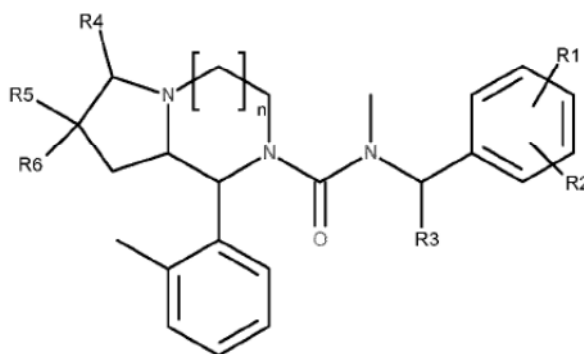
El documento WO02/081457 divulga procesos derivados del ácido 1,4-diazepan-1-carboxílico para su preparación y su uso como antagonistas de taquiquinina

El documento WO2009002770 divulga antagonistas del receptor de 6,5 pirrolopiridin taquiquinina.

- 5 Como muchos de los tratamientos antipruriginosos disponibles en la actualidad tienen efectos colaterales que pueden limitar su uso, y como tantas condiciones dérmicas se tratan preferencialmente con medicaciones tópicas, especialmente cuando las condiciones son de gravedad leve a moderada, hay una continua necesidad de desarrollar antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (NK1R) que sean efectivos en el tratamiento de picor en la aplicación tópica, pero que tengan efectos sistémicos reducidos en el sistema nervioso central.

Resumen de la invención

- 10 En un aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula general A



A

en donde

n es 1 o 2;

R1 y R2 son independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, CD₃ o halógeno;

- 15 R3 es hidrógeno, C(=O)OR7 o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR8R9;

R4 es hidrógeno u oxo;

- 20 R5 y R6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, NR8R9, C(=O)R7, C(=O)OR7, C(=O)NR8R9, C₁₋₄ alquilo, en donde dicho C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo, NR8R9 o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo o C(=O)R7; o R5 y R6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman =CH₂ o un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo;

R7 es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

- 25 R8 y R9 son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, o R8 y R9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

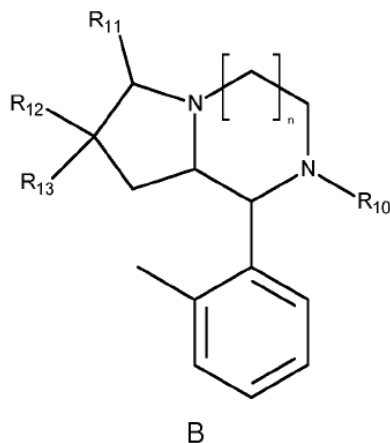
En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la fórmula general A para uso en terapia.

- 30 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la fórmula general A para uso en la prevención, tratamiento o mejora de condiciones de la piel pruriginosa, por ejemplo prurito agudo en cualquier condición; prurito crónico en la piel enferma, tales como enfermedades cutáneas inflamatorias, infecciosas o autoinmunes, genodermatosis, reacciones a fármacos, dermatosis del embarazo y linfomas de la piel, prurigo, liquen plano, dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis numular, liquen simple, psoriasis, síndrome de Sézary, linfomas cutáneos, penfigoide buloso, alopecia areata, sarna, el vitíligo, la urticaria y el prurito inducido por fármacos; enfermedades pruriginosas en la piel no enferma de origen sistémico, neurológica o psicossomáticos/psiquiátrico, incluyendo trastornos endocrinos y metabólicos, infecciones, enfermedades hematológicas y linfoproliferativas, neoplasmas sólidos y prurito inducido por fármacos; mastocitosis; prurito de
- 35

origen desconocido; prurito con lesiones crónicas secundarias por rascado, tales como prurigo nodular, y todo tipo de prurigo; o cualquier otra enfermedad dérmica o condición caracterizada por prurito.

5 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente terapéuticamente activo, un compuesto de acuerdo con la fórmula general A y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con productos intermediarios para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula general A, tal como un compuesto de acuerdo con la fórmula general B,



10 en donde R10 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo; R11 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y oxo;

R12 y R13 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, alilo y $-C(O)O(C_{1-4}$ alquilo); R14 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo;

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Se han encontrado que los compuestos de fórmula A actúan como antagonistas potentes de NK1R y por lo tanto son potencialmente útiles en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición en la que la Sustancia P está involucrada en la patología de la enfermedad, en particular en la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad o condición dérmica pruriginosa.

20 Se ha encontrado que algunos compuestos de la fórmula general A atenúan el rascado inducido por agonistas de NK1 en el jerbo tras pretratamiento tópico con dichos compuestos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que algunos compuestos de fórmula A exhiben una alta eliminación metabólica, esto es, se degradan rápidamente después de la administración sistémica, lo que los hace singularmente adecuados para aplicación tópica con un perfil favorable de seguridad.

25 Sorprendentemente, se ha encontrado que algunos compuestos de fórmula general A exhiben una relación favorable entre la eficacia in vitro del compuesto y la eficacia in vitro de los metabolitos del compuesto, proveyendo así un perfil favorable de seguridad de los compuestos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que algunos compuestos de fórmula general A exhiben un modo de acción que indica un antagonismo competitivo, no superable, lo que sugiere un complejo receptor de antagonista de disociación lenta.

30 Sorprendentemente, se ha encontrado que algunos compuestos de fórmula general A exhiben tanto un modo de acción que indica un antagonismo competitivo, no superable, así como que exhibe una relación favorable entre la eficacia in vitro del compuesto y la eficacia in vitro de los metabolitos del compuesto.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra el transcurso del tiempo de rascado después de una aplicación tópica del Compuesto 9 y del Compuesto 44 en el modelo de rascado inducido por el agonista NK-1 en el jerbo. El eje X muestra el tiempo (minutos). El eje Y muestra el número de rascados (conteos)

5 La Figura 1a muestra el efecto de una aplicación tópica del Compuesto 9 y del Compuesto 44 (dosis de 1%) en los primeros 10 minutos de tiempo de observación del modelo de rascado. El eje X muestra los compuestos. El eje Y muestra el número de rascados (conteos).

La Figura 2 es una gráfica que muestra el curso del tiempo de rascado después de una aplicación tópica del Compuesto 60 y del Compuesto 54 en el modelo de rascado inducido por el agonista NK-1 en el jerbo. El eje X muestra el tiempo (minutos). El eje Y muestra el número de rascados (conteos).

10 La figura 2a muestra el efecto de una aplicación tópica del Compuesto 60 y del Compuesto 54 (dosis de 1%) en los primeros 10 minutos de tiempo de observación del modelo de rascado. El eje X muestra los compuestos. El eje Y muestra el número de rascados (conteos).

15 La Figura 3 es una gráfica que muestra el curso del tiempo de rascado después de una aplicación tópica del Compuesto 38 y del Compuesto 55 en el modelo de rascado inducido por el agonista NK-1 en el jerbo. El eje X muestra el tiempo (minutos). El eje Y muestra el número de rascados (conteos).

La figura 3a muestra el efecto de una aplicación tópica del Compuesto 38 y del Compuesto 55 (dosis de 1%) en los primeros 10 minutos de tiempo de observación del modelo de rascado. El eje X muestra los compuestos. El eje Y muestra el número de rascados (conteos).

Descripción detallada de la invención

20 Definiciones

25 El término "alquilo" pretende indicar un radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un hidrocarburo. Dicho alquilo puede ser ramificado o lineal y puede comprender 1-20, preferiblemente 1-12, tal como 1-6, tal como 1-4 átomos de carbono, tal como 1-3 átomos de carbono, tal como 1-2 átomos de carbono, tal como 2-3 átomos de carbono,. El término incluye las subclases de alquilo (n-alquil) normal, alquilo secundario y terciario, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

El término "cicloalquilo" pretende indicar un radical hidrocarburo cicloalcano saturado, que comprende 3-6 átomos de carbono, tal como 3-5 átomos de carbono, tal como 5-6 átomos de carbono o tal como 3-4 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

30 El término "anillo heterocíclico" pretende indicar radicales de anillos aromáticos heterocíclicos de 5 o 6 miembros (también denominado "heteroarilo") con 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, por ejemplo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, dihidroisoindolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazinilo, piridazinilo, isotiazolino, o heterocicloalquilo con 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tiano-1-óxido o tiano-1-dióxido o tetrahidrofuranilo.

35 El término "halógeno" pretende indicar un sustituyente del séptimo grupo principal de la Tabla Periódica, tales como fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" pretende indicar un radical alquilo como se definió más arriba sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo trifluoroetilo, difluorometilo o fluorometilo.

40 El término "hetero cicloalquilo" pretende indicar un cicloalquilo tal como se describe aquí, en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos, que comprenden 1-5 átomos de carbono, por ejemplo 2-5 o 2-4 átomos de carbono, que comprenden además 1-4 heteroátomos, preferiblemente 1, 2, o 3 heteroátomos, tales como 1 o 2 heteroátomos, seleccionados de O, N, o S.

El término "hidroxialquilo" pretende indicar un grupo alquilo como se definió más arriba sustituido con uno o más hidroxilo, por ejemplo, hidroximetil, hidroxietilo, hidroxipropilo.

45 El término "alcoxi" pretende indicar un radical de la fórmula -OR', en donde R' es alquilo como se indicó más arriba, por ejemplo, metoxi, metoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.

El término "oxo" pretende indicar un átomo de oxígeno que está conectado a un átomo de carbono por un doble enlace, formando de esta manera un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono al que está conectado.

- El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula A o B con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adípico, ascórbico, L-aspartico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutámico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxi etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfámico o fumárico.
- 5 El término "solvato" pretende indicar una especie formada por la interacción entre un compuesto, por ejemplo, un compuesto de fórmula A, y un solvente, por ejemplo, alcohol, glicerol o agua, en donde dicha especie está en una forma sólida. Cuando el agua es el solvente, dicha especie se denomina como un hidrato.
- 10 El término "antagonista no superable" o "antagonista insuperable" pretende indicar un antagonista que produce desplazamientos a la derecha de las curvas de concentración-respuesta del agonista en presencia de concentraciones crecientes de antagonista con depresión de la respuesta máxima al agonista. (ef. Kenakin, T. et. al., J. Pharm. Exp. Ther., (2006), 319, p. 710-723).
- 15 El término "antagonista superable" pretende indicar un antagonista que produce desplazamientos a la derecha de las curvas de concentración-respuesta del agonista en presencia de concentraciones crecientes de antagonista sin disminución concomitante de la respuesta máxima al agonista. (ref. Kenakin, T. et. al., J. Pharm. Exp. Ther., (2006), 319, p. 710-723). El prurito crónico en la piel enferma pretende indicar el prurito en enfermedades de la piel que están acompañados de picor, tales como enfermedades inflamatorias, infecciosas, autoinmunes o cutáneas, genodermatosis, reacciones a fármacos, dermatosis del embarazo y linfomas de la piel.
- 20 Las genodermatosis pretenden incluir la enfermedad de Darier, la enfermedad de Hailey-Hailey, ictiosis, síndrome de Sjögren-Larsson, EB pruriginosa.
- Las dermatosis del embarazo pretenden incluir erupción polimorfa del embarazo, penfigoide gestacional, prurigo gestacional.
- Los linfomas de la piel pretenden incluir a incluir linfoma de células T cutáneo, linfoma de células B cutáneo.
- 25 Las enfermedades pruriginosas de origen sistémico pretenden comprender las enfermedades que surgen de enfermedades de órganos diferentes de la piel, tales como el hígado, por ejemplo, cirrosis biliar primaria; riñón, por ejemplo, falla renal crónica; de la sangre, por ejemplo enfermedad de Hodgkin; y ciertos multifactoriales, por ejemplo estados metabólicos o fármacos.
- 30 Las enfermedades endocrinas y metabólicas sistémicas pruriginosas pretenden comprender el fallo renal crónico, enfermedades del hígado con o sin colestasis, hipertiroidismo, la mala absorción, prurito perimenopáusico.
- Las enfermedades infecciosas sistémicas pruriginosas pretenden comprender la infección por VIH, helmintosis, Parasitosis.
- Las enfermedades hematológicas y linfoproliferativas sistémicas pruriginosas pretenden comprender deficiencia de hierro, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, plasmocitoma.
- 35 Las lesiones crónicas secundarias por rascado pretenden indicar lesiones secundarias adquiridas inducidas por rascado crónica, como por ejemplo el liquen simple crónico, liquen Vidal, liquen amiloide, amiloidosis macular, y prurigo nodular.
- Realizaciones de la presente invención
- En una realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general A, en donde
- 40 n es 1 o 2;
- R1 y R2 son independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi o halógeno;
- R3 es hidrógeno, C(=O)OR7 o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR8R9;
- R4 es hidrógeno u oxo;
- 45 R5 y R6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, NR8R9, C(=O)R7, C(=O)OR7, C(=O)NR8R9, C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, NR8R9 o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con C₁₋₄ alquilo o C(=O)R7, o R5 y

R6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman =CH₂ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con C₁₋₄ alquilo;

R7 es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

- 5 R8 y R9 son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, o N8 y R9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, n en la fórmula general, A es 1.

En una realización, R4 es oxo.

En una realización, R4 es hidrógeno.

- 10 En una realización, R3 es hidrógeno, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, COOCH₃ o CH₂N(CH₃)₂.

En una realización, R5 y R6 son ambos hidrógeno.

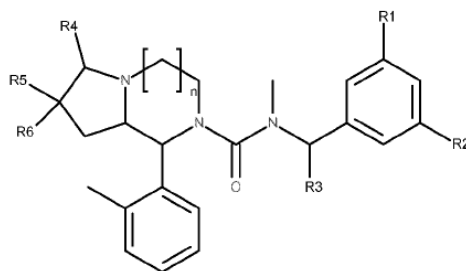
En una realización, R5 es hidrógeno, CH₃, CH₂OH o CH₂CH₂OH, y R6 es COOH, COOCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CON(CH₃)₂ o CH₂-morfolina, CH₂-pirrolidina, CH₂-piperazina opcionalmente sustituida con acetilo, o CH₂-piperidina.

- 15 En una realización R5 es hidrógeno, CH₃, CH₂OH o CH₂CH₂OH, y R6 es COOH, COOCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CON(CH₃)₂ o CH₂-morfolina, CH₂-pirrolidina, CH₂-piperazina opcionalmente sustituida con acetilo, o CH₂-piperidina.

En una realización, R5 y R6, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de piperidina opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo.

- 20 En una realización, R5 y R6, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman =CH₂, un anillo de piperidina opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo, o un anillo de tetrahidropirano.

En una realización, el compuesto es uno de fórmula general A(iii)



A(iii)

en donde n, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se indica más arriba,

- 25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, R1 es hidrógeno, CH₃, fluoro o trifluorometilo.

En una realización, R2 es hidrógeno, CH₃ o trifluorometilo.

En una realización, R2 es hidrógeno, cloro, CH₃, CH₂CH₃, isopropilo, OCH₃, difluorometilo o trifluorometilo.

En una realización, R1 y R2 son ambos trifluorometilo.

- 30 En una realización, R1 es trifluorometilo y R2 es metilo, etilo o isopropilo.

Ejemplos específicos de compuestos de la invención se seleccionan del grupo que consiste de

N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-oxo-octahidro-1H-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxamida
ácido 2-([[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxílico
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a] piperazin 2-carboxamida
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a] piperazin 2-carboxamida
2-([[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo
2-([[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo
2-([[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo
2-([[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo
2-([[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida

N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7-dicarboxamida
2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7-dicarboxamida
Sal de ácido metanosulfónico N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
Sal de ácido metanosulfónico N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-7-metiliden-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida como sal de ácido metanosulfónico
sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
(3'aS,4'S)-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrol[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrol[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida

N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolo[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida

En una realización ejemplos específicos de compuestos de la invención se seleccionan del grupo que consiste de

- N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 5 N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 10 N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
(1S,8aS)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
(1R,8aR)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 15 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-oxo-octahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxamida,
ácido 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-7-carboxílico,
- 20 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
- 25 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
- 30 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 35 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 5 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 10 N-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil]metil]- 7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil]metil]- 7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 15 2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7-dicarboxamida,
- 2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7-dicarboxamida,
- sal de ácido metanosulfónico N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 20 sal de ácido metanosulfónico N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 25 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-7-metiliden-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 30 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 35 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 7-[[4-acetilpiperazin-1-il]metil]-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 40 N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida como sal de ácido metanosulfónico,
- sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 45 sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

- sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 5 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 10 (3'aS,4'S)-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrol[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrol[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrol[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida,
- 15 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 20 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 25 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 30 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 35 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 40 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 5 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 10 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 15 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 20 (1S,8aS)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-(3-metil-5-(trifluorometil)bencil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-(3-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 25 (1S,8aS)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-(3-(trifluorometil)bencil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 30 (1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroxiopropil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-((S)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 35 (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 40 (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,

- (1S,8aS)-N-((S)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-((R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 5 (1S,8aS)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 10 (1S,8aS)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 15 (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 20 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- 25 (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7-(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 30 (1S,8aS)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- sal de ácido fórmico (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N,1-dimetil-6'-oxo-1'-o-toluitetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- 35 sal de ácido fórmico (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluitetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 40 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,

(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,

(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización ejemplos específicos de compuestos de la invención se seleccionan del grupo que consiste de

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

10 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

15 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

20 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

25 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

30 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

35 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

40 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

- N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida,
- N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida,
- 5 *N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- 10 (1*S*,8*aS*)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-*N*-(3-metil-5-(trifluorometil)bencil)-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-(3-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- 15 (1*S*,8*aS*)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluil-*N*-(3-(trifluorometil)bencil)hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroxiopropil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- 20 (1*S*,8*aS*)-*N*-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-*N*-((*S*)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-*N*-((*R*)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- 25 (1*S*,8*aS*)-*N*-((*S*)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-((*R*)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- 30 (1*S*,8*aS*)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluil-*N*-((*R*)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-((*R*)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-((*S*)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- 35 (1*S*,8*aS*)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-((*R*)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-((*S*)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- 40 (1*S*,8*aS*)-*N*-((*R*)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-((*S*)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,
- (1*S*,8*aS*)-*N*-((*S*)-2-hidroxi-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida,

- (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 5 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 10 (1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- 15 (1S,8aS)-7-(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 20 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- sal de ácido fórmico (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N,1-dimetil-6'-oxo-1'-o-toluitetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- sal de ácido fórmico (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluitetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- 25 (1S,8aS)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 30 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 35 (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1R,8aR)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil) fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil) fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil) fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-((S)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil) fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil) fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil) fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula A es (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo y R2 es C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo o halógeno.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo y R2 es C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 y R2 son C₁₋₄ haloalquilo.
- 40 En una realización R1 es trifluorometilo o difluorometilo y R2 es C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 es trifluorometilo y R2 es metilo, etilo o isopropilo.
- En una realización R3 es C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R3 es metilo.
- En una realización R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 45 En una realización n es 1 y R4 es oxo.

- En una realización n es 1 y R4 es hidrógeno.
- En una realización R5 y R6 son hidrógeno.
- En una realización R5 es hidrógeno y R6 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- En una realización R5 y R6 son **independientemente** C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 5 En una realización R5 y R6 son hidroximetilo o hidroxietilo.
- En una realización R5 y R6 son hidroxietilo.
- En una realización R5 y R6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R3 es C₁₋₄ alquilo.
- 10 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo.
- 15 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R5 y R6 son hidrógeno
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R5 es hidrógeno y R6 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R5 y R6 son independientemente C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 20 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R4 es oxo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R4 es hidrógeno.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo y R5 y R6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo.
- 25 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 1.
- 30 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R5 y R6 son hidrógeno y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R5 es hidrógeno y R6 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 1.
- 35 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R5 y R6 son independientemente C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R5 y R6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- 40 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo y R4 es oxo.

- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y R4 es oxo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, R4 es oxo y R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo.
- 5 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R4 es oxo y R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄alquilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R4 es oxo y R5 y R6 son hidrógeno.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R4 es oxo y R5 es hidrógeno y R6 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 10 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R4 es oxo y R5 y R6 son independientemente C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R4 es oxo y R5 y R6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo.
- 15 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es oxo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es hidrógeno.
- 20 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(i) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es hidrógeno, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(i) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es oxo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(ii) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es hidrógeno, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(ii) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es oxo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(iii) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es hidrógeno, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(iii) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es oxo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(iv) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es hidrógeno, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(iv) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es oxo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(v) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es hidrógeno, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(v) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es oxo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R3 es C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 5 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R5 y R6 son hidrógeno
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R5 es hidrógeno y R6 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 10 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R5 y R6 son independientemente C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R4 es oxo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R4 es hidrógeno.
- 15 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo y R5 y R6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- 20 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- 25 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R5 y R6 son hidrógeno y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R5 es hidrógeno y R6 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R5 y R6 son independientemente C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 1.
- 30 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R5 y R6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo y n es 1.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo y R4 es oxo.
- 35 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilo o halogen, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo y R4 es oxo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, R4 es oxo y R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R4 es oxo y R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo.
- 40 En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R4 es oxo y R5 y R6 son hidrógeno.
- En una realización R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo, R4 es oxo y R5 es hidrógeno y R6 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

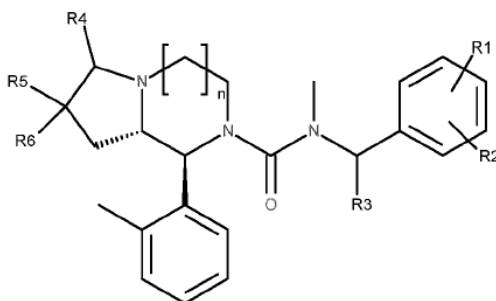
Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(v) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ haloalquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es hidrógeno, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula general A(v) en donde R1 es C₁₋₄ haloalquilo, R2 es C₁₋₄ haloalquilo, R3 es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, R5 y R6 son hidroxi-C₁₋₄ alquilo, n es 1 y R4 es oxo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los compuestos de fórmula A se pueden obtener en forma cristalina, bien sea directamente por concentración de un solvente orgánico o por cristalización o recristalización de un solvente orgánico o mezcla de dicho solvente y un cosolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales se pueden aislar en forma esencialmente libre de solvente o como un solvato, tal como un hidrato. La invención cubre todas las modificaciones y formas cristalinas y también mezclas de los mismos.

15 Los compuestos de fórmula A pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos (quirales) que dan lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y posiblemente diastereómeros. La presente invención se relaciona con todos tales isómeros, bien sea en forma pura o como mezclas de los mismos (por ejemplo racematos). Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y los intermediarios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Las diversas formas isoméricas se pueden separar mediante métodos de separación física tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida utilizando fases estacionarias quirales. Los enantiómeros pueden ser separados unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisoméricas puras pueden derivarse también de las correspondientes formas estereoisoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción ocurra estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoselectivos o estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida quirales puros.

En una realización particular, el compuesto de la invención puede ser un isómero de fórmula general A(i)

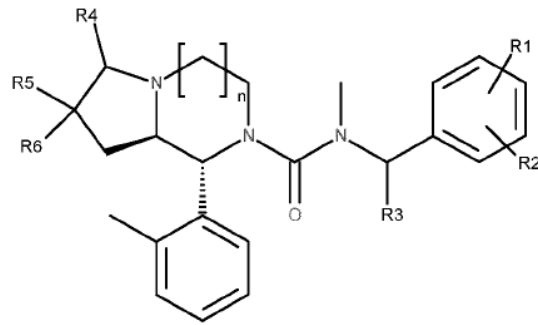


A(i)

en donde n, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se indica más arriba,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización alternativa, el compuesto puede ser un isómero de la fórmula general A(ii)

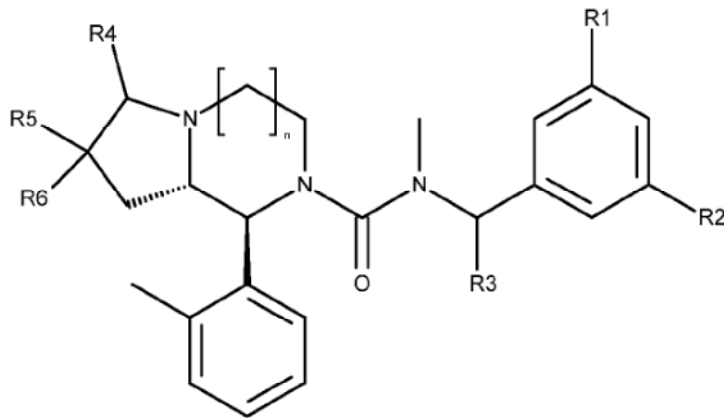


A(ii)

en donde n, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se indica más arriba,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular, el compuesto de la invención puede ser un isómero de la fórmula general A(iv)



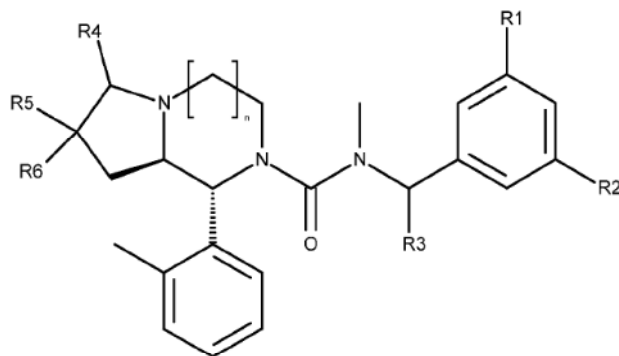
A(iv)

5

en donde n, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se indica más arriba,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización alternativa, el compuesto puede ser un isómero de la fórmula general A(v)

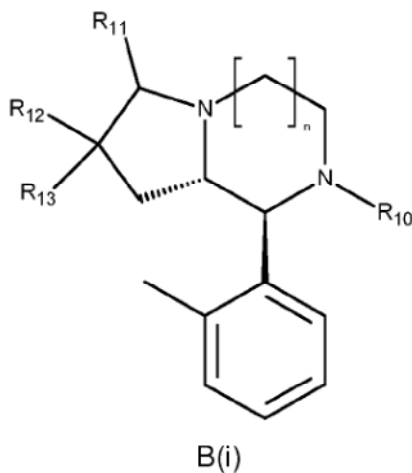


A(v)

10 en donde n, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se indica más arriba,

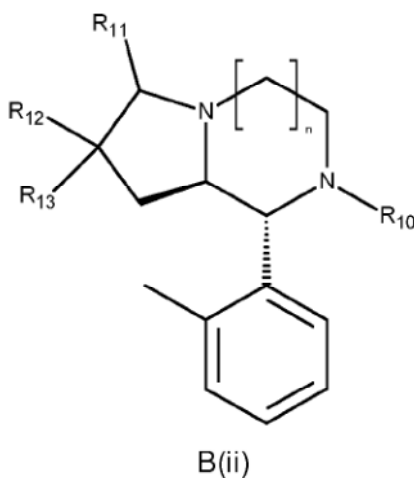
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, un compuesto de la invención puede ser un isómero de la fórmula general B(i)



en donde R10, R11, R12, R13 son como se indica más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **En una realización, un compuesto de la invención puede ser un isómero de la fórmula general B(ii)**



en donde R10, R11, R12, R13 son como se indica más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la invención es el compuesto de acuerdo con la fórmula general B, en donde R10 es hidrógeno o -C(O)O(t-butilo);

10 R11 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y oxo;

R12 y R13 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alilo y -C(O)O metilo;

n es 1 o 2.

Una realización de la invención es el compuesto de acuerdo con la fórmula general B seleccionado del grupo que consiste de

15 1-(2-metilfenil)-octahidro-1H-pirroló[1,2-a][1,4]diazepin-7-ona;

1-(2-metilfenil)-octahidropirroló[1,2-a]piperazin-6-ona bencil N-(2-{2-[(2-metilfenil)carbonil]-5-oxopirrolidin-1-il}etil)carbamato;

1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirroló [1,2-a]piperazin-2-carboxilato de tert-butilo;

1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirroló [1,2-a] piperazin - 2,7 dicarboxilato de 2-tert-butil 7-metilo;

(1-(2-metilfenil)-6-oxohexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de *tert-butilo*);

7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirroló{1,2-a} piperazin-7-carboxilato de metilo;

1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirroló[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo;

5 1-(2-metilfenil)-octahidropirroló[1,2-a]piperazin-2-carboxilato de *tert-butilo*;

1-(2-metilfenil)-octahidropirroló[1,2-a]piperazina;

sal de clorhidrato de 1-(2-metilfenil)-octahidropirroló[1,2-a]piperazin-6-ona;

1-(2-metilfenil)- 6-oxo-octahidropirroló[1,2-a]piperazin-2,7,7-tricarboxilato de 2-tert-butil 7,7-dimetilo;

1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirroló[1,2-a]piperazin-7,7-dicarboxilato de 7,7-dimetilo;

10 1-(2-metilfenil)-6-oxo-7,7-bis(prop-2-en-1-il)-octahidropirroló[1,2-a]piperazin-2-carboxilato de *tert-butilo* y

1-(2-metilfenil)-7,7-bis(prop-2-en-1-il)-octahidropirroló[1,2-a]piperazin-6-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula general B, B (i) y B (ii) se pueden usar como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula general A, A (i) y A (ii).

15 Los compuestos de la invención, opcionalmente en combinación con otros compuestos activos, pueden ser útiles para la prevención, tratamiento o mejora de las enfermedades dérmicas, por ejemplo, prurito, prurigo nodular, prurito crónico, dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis numular, liquen simple, urticaria, psoriasis, síndrome de Sézary, alopecia areata, sarna o vitiligo, o cualquier otra enfermedad o condición dérmica caracterizada por prurito.

20 Una realización de la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula general A para uso en la prevención, tratamiento o mejora de prurigo, liquen plano, dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis numular, liquen simple, psoriasis, síndrome de Sézary, linfomas cutáneos, urticaria, mastocitosis y prurito con lesiones crónicas secundarias por rascado.

25 Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente terapéuticamente activo, un compuesto de acuerdo con la fórmula general A y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos.

30 Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente terapéuticamente activo, un compuesto de acuerdo con la fórmula general A y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos, adecuados para la administración tópica.

35 Una realización la invención se relaciona con un método para prevenir, tratar o mejorar una condición que involucra el prurito de la piel, en donde la condición se selecciona de entre el grupo que consiste de prurito agudo en cualquier condición; prurito crónico en la piel enferma, tal como enfermedades cutáneas inflamatorias, infecciosas o autoinmunes, genodermatosis, reacciones a fármacos, dermatosis del embarazo y linfomas de la piel, prurigo, liquen plano, dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis numular, liquen simple, psoriasis, síndrome de Sézary, linfomas cutáneos, penfigoide buloso, alopecia areata, sarna, vitiligo, urticaria y prurito inducido por fármacos; enfermedades pruriginosas en la piel no enferma de origen sistémico, neurológico o psicosomático/ psiquiátrico, incluyendo trastornos endocrinos y metabólicos, infecciones, enfermedades hematológicas y linfoproliferativas, neoplasmas sólidos y prurito inducido por fármacos; mastocitosis; prurito de
40 origen desconocido; prurito con crónicas secundarias por rascado, tales como prurigo nodular, y todo tipo de prurigo; o cualquier otra enfermedad o condición dérmica caracterizada por prurito, comprendiendo el método la aplicación, sobre la piel de un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula general A, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable o uno o más excipientes, opcionalmente en combinación con otros compuestos terapéuticamente activos. Los compuestos de
45 acuerdo con la fórmula general A se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento o mejora de condiciones de la piel pruriginosa, por ejemplo prurito agudo en cualquier condición; prurito crónico en la piel enferma, tales como enfermedades cutáneas inflamatorias, infecciosas o autoinmunes, genodermatosis, reacciones a fármacos, dermatosis del embarazo y linfomas de la piel, prurigo, liquen plano, dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis numular, liquen simple, psoriasis,

- síndrome de Sézary, linfomas cutáneos, penfigoide buloso, alopecia areata, sarna, vitiligo, urticaria y prurito inducido por fármacos; enfermedades pruriginosas en la piel no enferma de origen sistémico, neurológico o psicossomático/psiquiátrico, incluyendo trastornos endocrinos y metabólicos, infecciones, enfermedades hematológicas y linfoproliferativas, neoplasmas sólidos y prurito inducido por fármacos; mastocitosis; prurito de origen desconocido; prurito con lesiones crónicas secundarias por rascado, tales como prurigo nodular, y todo tipo de prurigo; o cualquier otra enfermedad dérmica o condición caracterizada por prurito. Una realización de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente terapéuticamente activo, un compuesto de acuerdo con la fórmula general A y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5
- Una realización de la invención se relaciona con una composición farmacéutica adecuada para administración tópica que comprende, comprendiendo como un ingrediente terapéuticamente activo, un compuesto de acuerdo con la fórmula general A y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10
- Una realización de la invención se relaciona con un método para prevenir, tratar o mejorar una condición que involucra el prurito de la piel, comprendiendo el método aplicar, sobre la piel de un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula general A.
- 15
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del prurigo.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del liquen plano.
- 20
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora de dermatitis atópica.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del eczema.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del dermatitis de contacto.
- 25
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora de dermatitis alérgica.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del dermatitis numular.
- 30
- En una realización los compuestos de la invención pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del liquen simplex.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del psoriasis.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del síndrome de Sézary.
- 35
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del linfomas cutáneo.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora de la urticaria.
- 40
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora de la mastocitosis.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora de las lesiones crónicas secundarias por rascado.
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del prurito agudo en cualquier condición.
- 45
- En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del prurito crónico en la piel enferma.

En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora de enfermedades pruriginosas en la piel no enferma de origen sistémico.

En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora de enfermedades pruriginosas en la piel no enferma de origen neurológico o psicosomático/psiquiátrico.

- 5 En una realización los compuestos de fórmula general A pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o mejora del prurito de causa desconocida.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales, incluyendo mamíferos tales como caballos, ganado, ovejas, cerdos, perros, y gatos.

- 10 Composiciones farmacéuticas de la invención

Para uso en terapia, los compuestos de la presente invención están típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula A, opcionalmente junto con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y no sea nocivo para el receptor del mismo.

- 15 Convenientemente, el ingrediente activo comprende desde 0.05–99.9% en peso de la formulación.

En la forma de una unidad de dosificación, el compuesto se puede administrar una o más veces al día a intervalos apropiados, siempre dependiendo, sin embargo, en la condición del paciente, y de acuerdo con la prescripción hecha por el facultativo médico. Convenientemente, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0.1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 100 mg, tal como 5 a 50 mg de un compuesto de fórmula A.

- 20 Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, inter alia, de la edad y condición del paciente, la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y otros factores bien conocidos por el médico practicante. El compuesto se puede administrar por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes horarios de dosificación, por ejemplo, diariamente o con intervalos semanales. En general una dosis individual estará en el rango de 0.01 a 400 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolus (esto es, toda la dosis diaria se administra de una sola vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.

- 25 En el contexto del tratamiento tópico, puede ser más apropiado referirse a una "unidad de uso", lo que denota una dosis individual que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede ser manipulada y envasada fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende bien sea el material activo como tal o una mezcla de este con diluyentes o vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos.

El término "unidad de uso" en relación con el uso tópico significa una dosis unitaria, esto es, una dosis individual que es capaz de ser administrada por vía tópica a un paciente en una aplicación por centímetro cuadrado del área infectada de 0.1 mg a 10 mg y preferiblemente de 0.2 mg a 1 mg del ingrediente activo en cuestión.

- 35 También se prevé que, en cierto régimen de tratamiento, la administración con intervalos más largos, por ejemplo, día de por medio, cada semana, o incluso con intervalos más largos, puede ser beneficioso.

Si el tratamiento involucra la administración de otro compuesto terapéuticamente activo se recomienda consultar Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., J.G. Hardman and L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosificaciones útiles de dichos compuestos.

- 40 La administración de un compuesto de la presente invención con uno o más de otros compuestos activos puede ser bien sea secuencial o concomitante.

Las formulaciones incluyen, por ejemplo, aquellas en una forma adecuada para administración oral (incluyendo liberación sostenida o temporizada), rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, dérmica, nasal, bucal o administración intradérmica. La administración tópica de la formulación reivindicada es particularmente adecuada.

- 45 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, como se divulga en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., 2000. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el portador, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente el ingrediente activo en asociación con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

- 50

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de unidades discretas como cápsulas, saquitos, tabletas o comprimidos para deshacer en la boca, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en la forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en la forma de una emulsión de aceite-en-agua o una emulsión de agua-en-aceite. Tales aceites pueden ser aceites comestibles, como por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. Los ingredientes activos también se pueden administrar en forma de un bolus, electuario o pasta.

Una tableta se puede preparar comprimiendo o moldeando el ingrediente activo opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados por un aglomerante, tal como por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma de acacia, goma de tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante tal como, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio o similares; un agente desintegrante tal como, por ejemplo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, crospovidona o similares, o un agente dispersante, tal como polisorbato 80. Las tabletas moldeadas pueden ser hechas por moldeo, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo en polvo y portador adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones para administración rectal pueden estar en forma de supositorios en los que el compuesto de la presente invención se mezcla con sólidos solubles o insolubles en agua de punto de fusión bajo, tales como manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, mientras que los elixires pueden prepararse usando palmitato de miristilo.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación oleosa o acuosa estéril de los ingredientes activos, que preferiblemente es isotónica con la sangre del receptor, por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica o solución reguladora. La formulación puede ser convenientemente esterilizada por ejemplo por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, la adición de agente esterilizante a la formulación, irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. Las formulaciones liposómicas como se divulgan en, por ejemplo, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.9, 1994, también son adecuadas para la administración parenteral.

Alternativamente, los compuestos de fórmula A se pueden presentar como una preparación estéril, sólida, por ejemplo, un polvo secado por congelación, que se disuelve fácilmente en un solvente estéril inmediatamente antes de su uso.

Las formulaciones transdérmicas pueden estar en la forma de un emplasto, parche, microagujas, sistemas de suministro liposomales o de nanopartículas los u otras formulaciones cutáneas aplicadas a la piel.

Las formulaciones adecuadas para administración oftálmica pueden estar en la forma de una preparación acuosa estéril de los ingredientes activos, que pueden ser en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposómicas o sistemas de polímeros biodegradables por ejemplo como se describe en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989, también se pueden usar para presentar el ingrediente activo para administración oftálmica.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica, tales como dérmica, intradérmica o administración oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas tales como linimentos, lociones, geles, aerosoles, micro o nano-emulsiones, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos, pastas, una aplicación, espumas, sistemas o microagujas formadoras de película; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para tratamiento oftálmico preferiblemente pueden contener adicionalmente una ciclodextrina.

Para administración tópica, el compuesto de fórmula A típicamente puede estar presente en una cantidad de 0.01 a 20% en peso de la composición, tal como 0.1% a aproximadamente 10%, pero también puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50 % de la composición.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal incluyen polvo, autoproplente y formulaciones de aspersión, tales como aerosoles y atomizadores. Tales formulaciones se divulgan en mayor detalle en, por ejemplo, Modern Pharmaceutics, 2nd ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), page 427-432, Marcel Dekker, New York; Modern Pharmaceutics, 3th ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), page 618-619 and 718-721, Marcel Dekker, New York and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick and J.C. Boylan (Eds), page 191-221, Marcel Dekker, New York.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las formulaciones de un compuesto de fórmula A pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, tales como diluyentes, reguladores, agentes saborizantes, colorante, agentes activos de superficie, espesantes, conservantes, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes), agentes emulsificantes y similares.

- 5 Cuando el ingrediente activo se administra en forma de sales con ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, las sales preferidas son, por ejemplo fácilmente solubles en agua o ligeramente soluble en agua, con el fin de obtener una tasa particular y apropiada de absorción.

- 10 La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más de otros componentes activos utilizados convencionalmente en el tratamiento de la enfermedad o condiciones dérmicas, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste de glucocorticoides, vitamina D y análogos de vitamina D, antihistamínicos, fosfodiesterasa 4 (PDE4), inhibidores de JAK, metilxantinas, agentes β -adrenérgicos, inhibidores de COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, retinoides, sales de zinc, inhibidores de salicilazosulfapiridina y calcineurina.

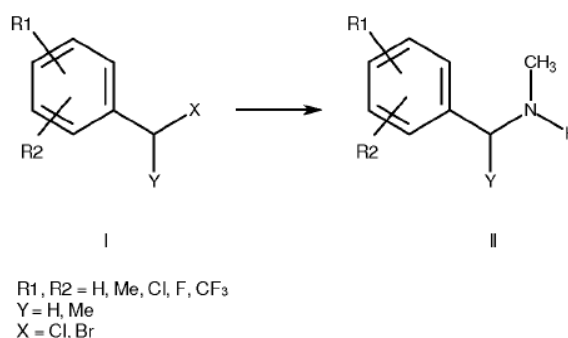
El término "compuesto de fórmula A" tal como se utiliza aquí, pretende incluir los compuestos de fórmula A(i), fórmula A(ii), fórmula A(iii), fórmula A(iv) o la fórmula A(v) ..

- 15 La invención se describe adicionalmente en los ejemplos adjuntos que no están de ninguna manera destinados a limitar el alcance de la invención como se reivindica.

Métodos de preparación

- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en un número de maneras bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis. Los compuestos de fórmula A se pueden preparar por ejemplo usando las reacciones y técnicas delineadas más adelante junto con métodos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos más adelante. Las reacciones se llevan a cabo en solventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. También, en los métodos sintéticos descritos más adelante, es de entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la selección del solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de manipulación, se seleccionan para ser las condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. No todos los compuestos que caen en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y pueden ser utilizados métodos alternativos.

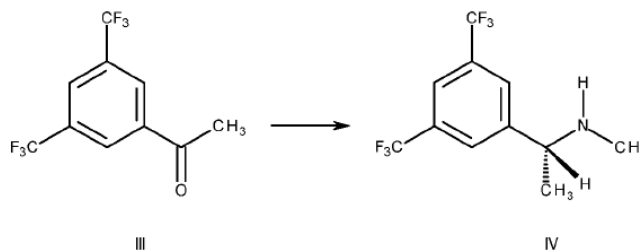
- 35 Materiales de partida de fórmula general I se preparan de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por un químico experto en la técnica de la síntesis orgánica de partida. Un derivado de haluro de bencilo de la fórmula I se trata con metilamina en un solvente adecuado (por ejemplo metanol) bajo condiciones adecuadas (por ejemplo, Temperatura ambiente a 50°C) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 3-5h) para formar un compuesto de fórmula general II.



Esquema 1

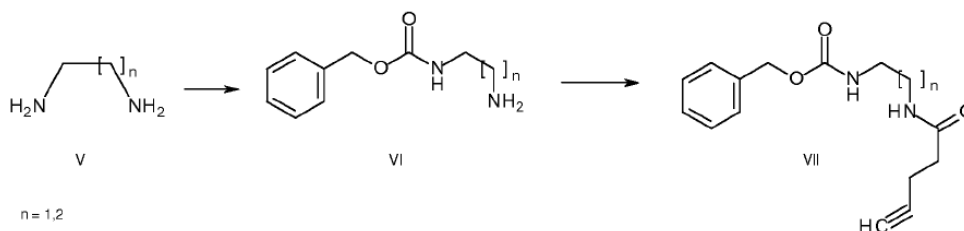
- 40 El material de partida de fórmula IV se prepara de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por un químico experto en la técnica de la síntesis orgánica. Un derivado de acetofenona de fórmula III se puede convertir en el compuesto quiralmente puro de fórmula IV de acuerdo con un procedimiento publicado (PCT Int. Appl., 2008090117). Así, haciendo reaccionar III con metilamina en un solvente adecuado (por ejemplo metanol) bajo condiciones adecuadas (por ejemplo, temperatura ambiente a 50°C) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 3-5 h), seguido de la adición de un agente reductor adecuado (por ejemplo NaBH₄) y el tratamiento, bajo

condiciones adecuadas, con un ácido quiral adecuado (por ejemplo, L (+)- ácido málico) y tratamiento básico subsecuente (por ejemplo con NaOH), se obtiene el compuesto IV.



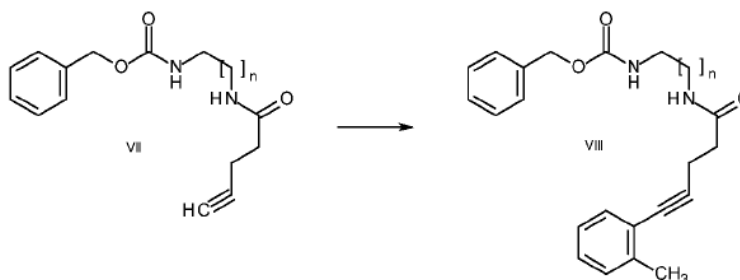
Esquema 2

5 Un compuesto de fórmula general VII se puede preparar como se describe en el Esquema 3. Un derivado de diamina de la fórmula general V se trata con un agente de acilación adecuado (por ejemplo, cloroformiato de bencilo) en un solvente adecuado (por ejemplo DCM), bajo condiciones adecuadas (por ejemplo, 0°C a temperatura ambiente) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 h) para formar un compuesto de fórmula general VI, el cual a su vez se trata con ácido pentenoico, en presencia de agentes de acoplamiento adecuados (por ejemplo, EDCI, HOBT), en un solvente adecuado (por ejemplo, DCM), bajo condiciones adecuadas (por ejemplo, 0°C hasta temperatura ambiente) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, TEA) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 12 h) para formar un compuesto de fórmula general VII.



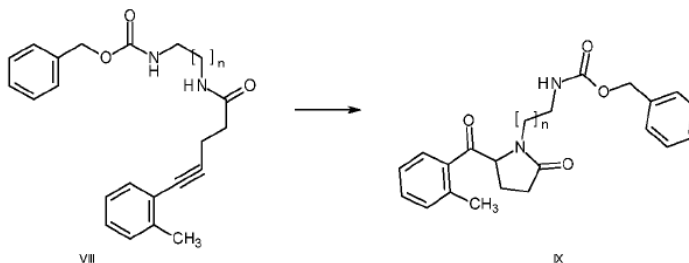
Esquema 3

15 Un compuesto de fórmula general VIII se puede preparar como se describe en el Esquema 4. Un compuesto de fórmula general VII se trata con 2-yodotolueno en un solvente adecuado (por ejemplo DMF), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, TEA), bajo condiciones adecuadas de acoplamiento (por ejemplo, cantidades catalíticas de yoduro de cobre y un catalizador de paladio tal como PdCl₂(PPh₃)₂), durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 h) a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente) para formar un compuesto de fórmula general VIII.



Esquema 4

Un compuesto de fórmula general IX se puede preparar como se describe en el Esquema 5. Un compuesto de fórmula general VIII se trata con un agente oxidante adecuado (por ejemplo, PIFA) en un solvente adecuado (por ejemplo TFEA) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 h) a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C hasta temperatura ambiente) para formar un compuesto de fórmula general IX.

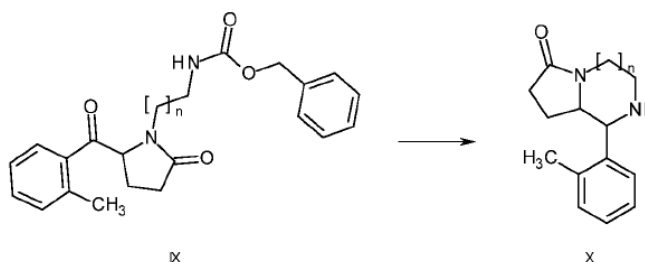


Esquema 5

5

Un compuesto de fórmula general X se puede preparar como se describe en el Esquema 6. Un compuesto de fórmula general IX se trata con un agente ácido adecuado (por ejemplo, ácido bromhídrico en ácido acético), en presencia de un agente adecuado (por ejemplo, isopropóxido de titanio) y un agente adecuado (por ejemplo, PIFA) en un solvente adecuado (por ejemplo TFEA) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 h) a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C hasta temperatura ambiente) para formar un compuesto de fórmula general IX. Alternativamente, un compuesto de fórmula general IX se puede tratar bajo condiciones de hidrogenación adecuadas (por ejemplo 5 Atm de H₂) en un medio ácido adecuado (por ejemplo HCl/MeOH) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 24 horas) y en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, Pd/C al 5%) para dar un compuesto de fórmula general X.

10

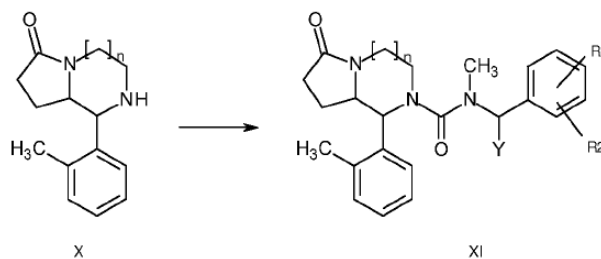


Esquema 6

15

Un compuesto de fórmula general XI se puede preparar como se describe en el Esquema 7. Un compuesto de fórmula general X se trata con un agente de acilación adecuado (por ejemplo trifosgeno) en un solvente adecuado (por ejemplo, EtOAc) en presencia de un compuesto de fórmula general II o IV y de una base adecuada (por ejemplo, TEA), a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C hasta temperatura ambiente) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 h) para producir un compuesto de fórmula general XI.

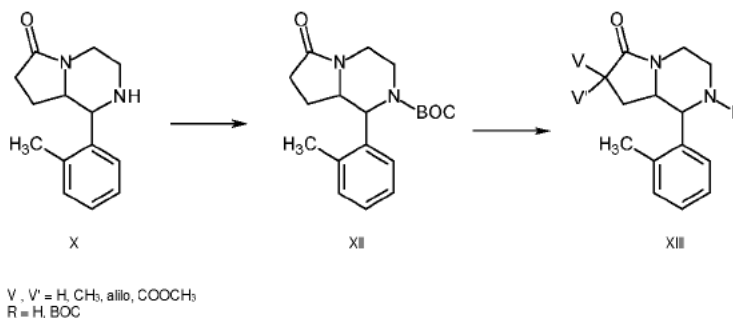
20



R₁, R₂ = H, CH₃, Cl, F, CF₃
Y = H, CH₃

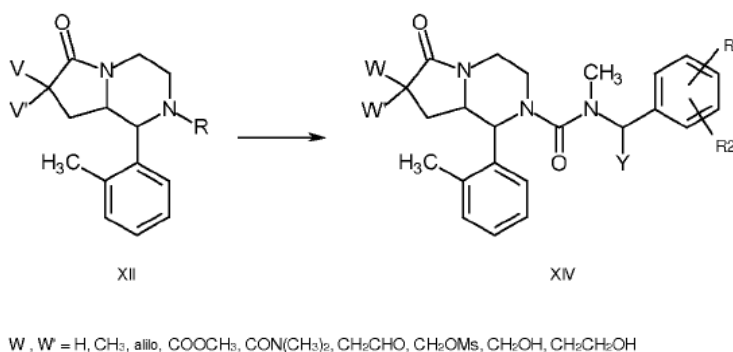
Esquema 7

- Un compuesto de fórmula general XIII se puede preparar como se describe en el Esquema 8. Un compuesto de fórmula general X se trata con un agente de acilación adecuado (por ejemplo Boc anhídrido), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, TEA) en un solvente adecuado (por ejemplo, DCM) a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 12 h) para dar un compuesto de fórmula XII, el cual a su vez se puede tratar con un agente de acilación o alquilación adecuado (cloroformiato de metilo (posiblemente seguido de MeI), bromuro de alilo), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, LiHMDS) en un solvente adecuado (por ejemplo THF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, -78°C hasta 0°C) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 h). El compuesto resultante (XIII, $R_4 = \text{Boc}$) puede a su vez ser tratado con un ácido adecuado (por ejemplo, TFA) en un solvente adecuado (por ejemplo DCM) para producir un compuesto de fórmula general XIII ($R = \text{H}$).



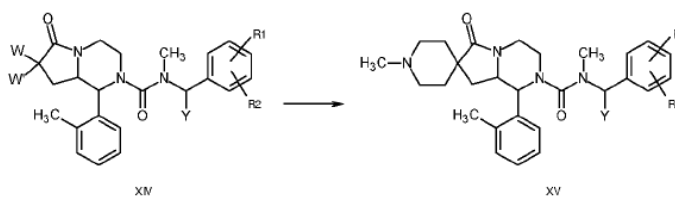
Esquema 8

- Un compuesto de fórmula general XIV se puede preparar como se describe en el Esquema 9. Un compuesto de fórmula general XII se trata como se describe para el compuesto de fórmula general XI para dar el derivado de urea de fórmula general XIV. La elaboración adicional de V, residuos de V', utilizando métodos estándar bien descritos en la literatura y bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, escisión de un doble enlace alílico por ozonólisis para formar el correspondiente aldehído y la subsecuente reducción del aldehído para formar el alcohol correspondiente, derivación del alcohol para formar un mesilato) puede llevar a derivados adicionales también representados en la fórmula general XIV.



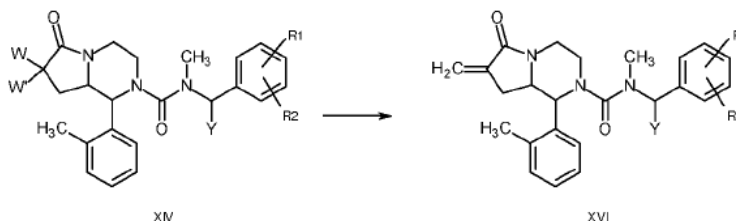
Esquema 9

- Un compuesto de fórmula general XV se puede preparar como se describe en el Esquema 10. Un compuesto de la fórmula general XIV (en la que $W=W'=\text{CH}_2\text{CHO}$) se trata con metilamina bajo condiciones adecuadas de aminación reductiva (por ejemplo, $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ en MeOH hasta temperatura ambiente durante 12 h) para dar un compuesto de fórmula general XV.



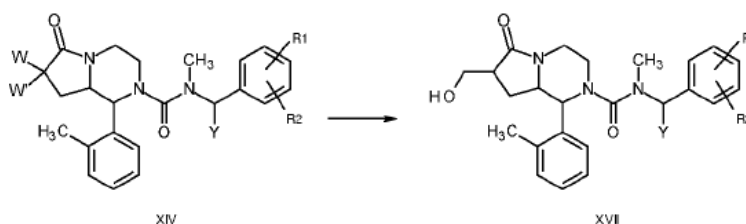
Esquema 10

Un compuesto de fórmula general XVI se pueden preparar como se describe en el Esquema 11. Un compuesto de fórmula general XIV (donde $W=H$, $W' = CH_2OMs$) se trata con una base adecuada (por ejemplo, pirrolidina) en un solvente adecuado (por ejemplo THF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, $65^\circ C$) y durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 20 h) para dar un compuesto de fórmula general XVI.



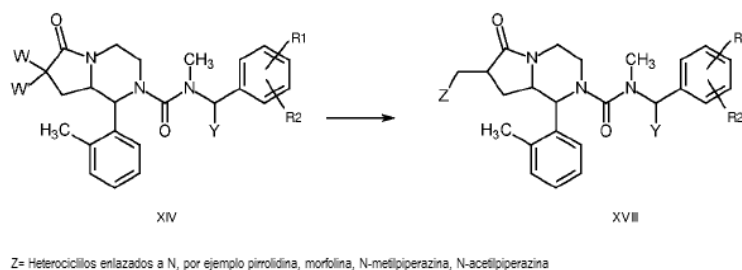
Esquema 11

Un compuesto de fórmula general XVII se puede preparar como se describe en el Esquema 12. Un compuesto de fórmula general XIV (donde $W = W' = COOMe$) se trata con una sal adecuada (por ejemplo, cloruro de calcio) y un agente reductor adecuado (por ejemplo $NaBH_4$) en una solvente adecuada (por ejemplo, MeOH) a una temperatura adecuada (por ejemplo, $0^\circ C$ hasta temperatura ambiente) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 0.5 h) para dar un compuesto de fórmula general XVII.



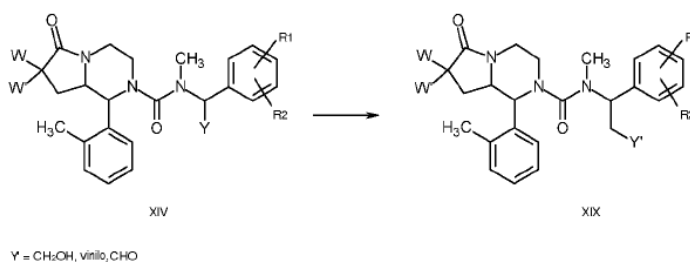
Esquema 12

Un compuesto de fórmula general XVIII se puede preparar como se describe en el Esquema 13. Un compuesto de fórmula general XIV (donde $W = H$, $W' = CH_2OMs$) se trata con una amina adecuada (por ejemplo, pirrolidina, morfolina, N-metilpiperazina o N-acetilpiperazina) en un solvente adecuado (por ejemplo THF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, $65^\circ C$) y durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 20 h) para dar un compuesto de fórmula general XVIII.



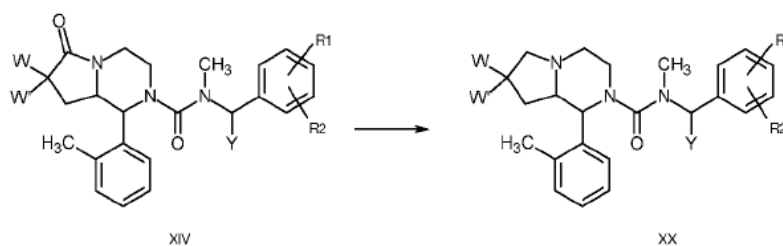
Esquema 13

Un compuesto de fórmula general XIX se puede preparar como se describe en el Esquema 14. Un compuesto de fórmula general XIV se trata con un agente alquilante adecuado (por ejemplo, cloruro o bromuro de alilo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, LiHMDS) en un solvente adecuado (por ejemplo, THF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, -78°C hasta 0°C) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 h) para dar un compuesto de fórmula general XIX (en la que $\text{Y}' = \text{vinilo}$). La elaboración adicional del residuo Y' , utilizando métodos estándar bien descrito en la literatura y bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, la escisión de un doble enlace alílico por ozonólisis para formar el aldehído correspondiente y la subsecuente reducción del aldehído para formar el correspondiente alcohol) puede llevar a derivados adicionales también representados en la fórmula general XIX.



Esquema 14

Un compuesto de fórmula general XX se puede preparar como se describe en el Esquema 15. Un compuesto de fórmula general XIV se trata con un agente reductor adecuado (por ejemplo, dimetilsulfuro de borano) a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente) en un solvente adecuado (por ejemplo, MeOH) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 12 h) para dar un compuesto de fórmula general XX.



Esquema 15

EJEMPLOS

Algunos compuestos se denominan utilizando el software de nomenclatura química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN) se registraron bien sea en instrumentos Varian a 400, 500 MHz (Varian Direct Drive), o 600 MHz (INOVA 600 MHz), o en un instrumento Bruker a espectrómetros a 400 MHz a 25°C . Los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) usando la línea de solvente residual como

estándar interno. La multiplicidad de picos se expresan como sigue: s, singlete; d, doblete; dd doblete de dobletes, t, triplete; dt doblete de triplete; q, cuarteto; quin, quinteto; m, multiplete; br s, singlete ancho.

- 5 La corriente iónica total (TIC) y las trazas cromatográficas DAD UV junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos fueron tomadas también en un sistema de UPLC/PDA/MS Acquity™ equipado con un espectrómetro de masas Waters SQD™ que opera en modo de ionización de electroaspersión positiva y/o negativa. [LC/MS/ES (+/-): análisis realizados usando una columna C18 UPLC BEH Acquity™ C18 (50 x 21 mm, 1.7 µm de tamaño de partícula), temperatura de la columna 40°C, fase móvil: A = solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM ajustada hasta pH 10 con amoniaco y B = MeCN, Tasa de flujo: 1.0 mL/min, gradiente: t= 0 min 3% de B, t= 1.50 min 99.9% de B, t= 1.90 min 99.9% de B, t= 2.0 min 3% de B.
- 10 La purificación aquiral se llevó a cabo usando un sistema de autopurificación dirigido por masa (MDAP) FractionLynx™ (Waters) operado bajo condiciones cromatográficas de alto pH de la fase móvil: A= solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM ajustada hasta pH 10 con amoniaco y B = MeCN, tasa de flujo 17 ml/min y columna XBridge Prep. C18 5 µm DAB (100 mm x 19.0 mm) a temperatura ambiente
- 15 Los espectros de masas (MS) fueron adquiridos en una bomba Agilent HP1100 acoplada con un espectrómetro de masas Agilent Trap MSD que opera en modo de ionización ES (+) y ES (-): análisis realizado utilizando una columna C18 Waters X-Bridge (50 mm x 4.6 mm) a 40°C: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM ajustada hasta pH 10 con amoniaco y B = MeCN, Tasa de flujo: 1.0 mL/min, Gradiente: t=0 min 3% de B, t=7.0 min 99% de B, t= 8.0 min 99% de B, 8.01 min 3% de B, mantener durante 2 min, post ejecución =3 min.
- 20 Para la separación quiral y el control de calidad quiral se utilizaron dos técnicas diferentes: 1) Cromatografía Supercrítica de Fluidos (SFC): se realizó cromatografía analítica en una Berger SFC Analytix, mientras que para la SFC preparativa, se utilizó un sistema SFC preparativo de Jasco 2) Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC): la HPLC preparativa quiral se realizó usando un sistema de HPLC Waters 600 y un instrumento Agilent serie 1100, mientras que para la cromatografía analítica se utilizó un HPLC Agilent serie 1100.

Abreviaturas:

25

AcOH: Ácido acético

EtOAc: acetato de etilo

CH: ciclohexano

Cy: ciclohexano

30 DCM: diclorometano

DIBAL-H: Hidruro de diisobutilaluminio

DMSO: dimetilsulfóxido

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

35 DMPU: 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona

EDCI.HCl: Clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

EtOH: etanol

HOBT.H₂O: monohidrato de hidroxibenzotriazol

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Presión

40 LHMDs: bis(trimetilsilil)amida de litio

Me: Metilo

MeCN: acetonitrilo

MeOH: metanol

MS: Espectrometría de Masas

Ms: Mesilo

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

5 PE: Éter de petróleo

iPr: isopropilo

PIFA ((bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno)

TA: temperatura ambiente

ee: exceso enantiomérico

10 Rt: tiempo de retención

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

TFEA: 2,2,2-trifluoroetanol

THF: tetrahidrofurano

15 TLC: Cromatografía en Capa Fina

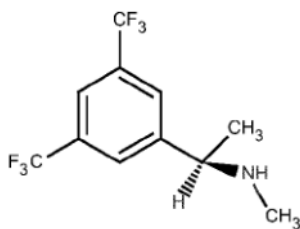
UPLC: Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento

20 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se provee típicamente referencia a una Descripción o Compuesto por número. Esto se provee solamente para asistencia para el químico experto. Frecuentemente, se aplica la terminología enantiómero 1, enantiómero 2, estereoisómero 1, estereoisómero 2, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2, isómero 1, isómero 2: los números 1 y 2 se refieren al primer compuesto de elución y al segundo compuesto de elución, respectivamente, en el experimento analítico (generalmente HPLC, con columna quiral o aquiral) especificado en la parte experimental.

Intermediario 1

[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)amina

25



30 A una solución de 3,5-bistrifluorometilacetofenona (5.0 g, 19.5 mmol) en MeOH (20 mL), se agregó gota a gota una solución de metilamina 8M en EtOH (6.1 mL, 48.8 mmol) en 15 min a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó 24h. Se agregó entonces NaBH₄ porción a porción (0.46 g, 19.92 mmol) a 0°C. Se agregó una segunda cantidad de NaBH₄ durante 30 min. (0.29 g) y la mezcla se agitó durante 1.5 h adicionales y el solvente se evaporó bajo vacío. Se agregó EtOAc (40 mL). Se agregó entonces porción a porción ácido L(+)-málico (1.96 g, 14.6 mmol). La suspensión se agitó durante 2h a 25°C, y luego 3h a 0°C. La suspensión se filtró y la torta se lavó con EtOAc y el disolvente se eliminó bajo vacío para dar un sólido blanco (6.5 g) que se suspendió en EtOAc (30 mL), luego se calentó a reflujo hasta disolución completa y entonces se enfrió hasta 25°C. La suspensión se filtró, se lavó con EtOAc y entonces se secó para dar un sólido (6.52 g). El sólido se agitó en una mezcla de NaOH 10% (12 mL) y EtOAc (11 mL). La capa orgánica se lavó con agua y luego se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (4.78 g). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 3.80 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.32 (s,

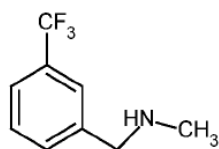
35

3H), 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). HPLC: Columna Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ . Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 99/1 v/v; Tasa de flujo: 1mL/min Detección: DAD t 220 nm, Rt=6.0 min.

Intermediario 2

metil(3-(trifluorometil)fenil)metil)amina

5

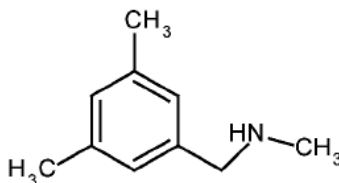


10 A una solución de metilamina 2M en MeOH (61.5 mL, 123.3 mmol), se agregó MeOH (30 mL). La mezcla se calentó a 50°C bajo agitación y se agregó cloruro de 3-(trifluorometil)bencilo (1.6 mL, 10.3 mmol) disuelto en MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5h. El solvente se eliminó bajo vacío, luego se agregó NaOH 1M y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró in vacuo para dar 2.19 g de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.49 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.56, (s, 3H). UPLC-MS: Rt=0.39; m/z (ES+): 190 [M+H] $^+$.

Intermediario 3

[(3,5-dimetilfenil)metil](metil)amina

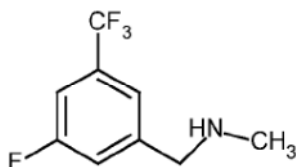
15



20 A una solución de metilamina 2M en MeOH (60.2 mL, 120.5 mmol), se agregó MeOH (30 mL). La mezcla se calentó a 50°C bajo agitación y se agregó bromuro de 3,5-(dimetil)bencilo (2 g, 10.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5h. El solvente se eliminó bajo vacío, luego se agregó NaOH 1M y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró in vacuo para dar 1.58 g de un producto crudo que se purificó en SP1 (cartucho de SNAP-NH, 55g, CH/EtOAc 9: 1 a 7: 3 como eluyente) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.57, (s, 3H). UPLC-MS: Rt=0.39; m/z (ES+): 150.0 [M+H] $^+$.

Intermediario 4

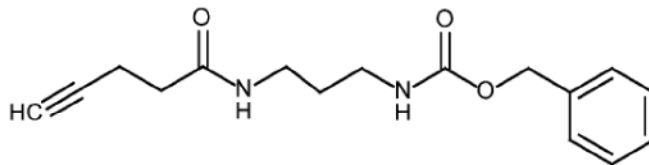
25 {[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}(metil)amina



30 Metilamina al 33% en MeOH (1.5 mL, 46.5 mmol) se disolvió en MeOH (15 mL). La mezcla se calentó a 50°C bajo agitación y se agregó 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (1 g, 3.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3h. El solvente se eliminó bajo vacío, luego se agregó NaOH 1M (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.5 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.54, (s, 3H). UPLC-MS: Rt=0.51; m/z (ES+): 208.1 [M+H] $^+$.

Intermediario 5

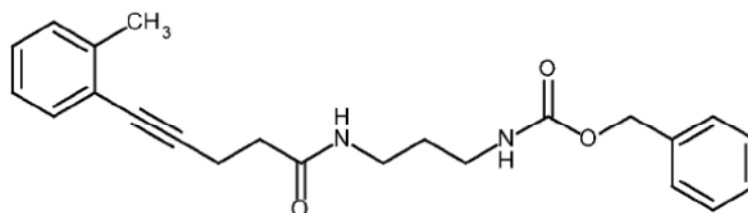
N-[2-(pent-4-inamido) propil] carbamato de bencilo



5 Se agregó ácido pentoico (0.267 g, 2.72 mmol) a una suspensión de clorhidrato de Z-propandiamina (1 g, 4 mmol), EDCI·HCl 767 mg, 4 mmol) y HOBt·H₂O (540 mg, 4 mmol) en DCM seco (20 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota TEA (1.12 mL, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16h. La solución de DCM se lavó con solución de NH₄Cl (20 mL x 2) y solución de NaHCO₃, la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se evaporó hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.31 (m, 5H), 6.20 (br s, 1H), 5.27 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.34 (q, 2H), 3.27 (q, 2H), 2.59–2.52 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.02 (br s, 1H). UPLC–MS Rt=0.76; m/z (ES+): 289 [M+H]⁺.

Intermediario 6

N-[2-[5-(2-metilfenil) pent-4-inamido] propil] carbamato de bencilo

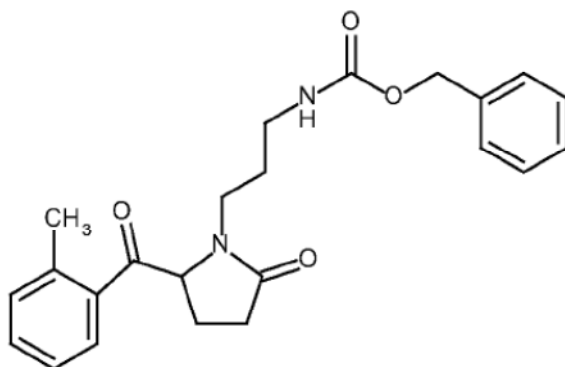


15 El Intermediario 5 (800 mg, 2.77 mmol) y 2-yodotolueno (335 μL, 2.63 mmol) se cargaron en un matraz de fondo de dos bocas equipado con sistema de vacío/Argón. Se disolvieron en DMF (8 mL), luego se agregaron TEA (425 μL, 3.04 mmol), CuI (42 mg, 0.22 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (78 mg, 0.11 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12h. DMF se eliminó in vacuo, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 1M, NaHCO₃ y salmuera.

20 Las capas se separaron y la capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se evaporó hasta sequedad para obtener un material crudo que se purificó en SP1 (cartucho de SNAP–SiO₂, 50g, CH/EtOAc 4: 6 to 0: 1 como eluyente) para dar el compuesto del título (726 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40–7.31 (m, 6H), 7.20–7.16 (m, 2H), 7.13–7.08 (m, 1H), 6.26 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.35 (q, 2H), 3.23 (q, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.66–1.61 (m, 2H). UPLC–MS: Rt=1.05; m/z (ES+): 379 [M+H]⁺.

25 Intermediario 7

N-(2-{2-[(2-metilfenil)carbonil]-5-oxopiperidín-1-il}propil)carbamato (racemato) de bencilo

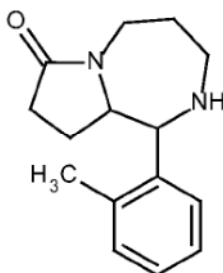


Una solución del intermediario 6 (725 mg, 1.515 mmol) en TFEA (25 mL) se enfrió y se agitó a 0°C, luego se agregó gota a gota una solución de PIFA (1.235 g, 2.87 mmol) en TFEA (15 mL). La reacción se dejó en agitación a 0°C durante 2h. Se agregó a la reacción solución de Na_2CO_3 1 M y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las

5 fases se separaron y la capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se eliminó in vacuo. El material crudo se purificó en SP1 (cartucho de SNAP-SiO₂, 50 g, CH/EtOAc 5: 5 to 0: 1 como eluyente) para dar el compuesto del título (677 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.40–7.30 (m, 7H), 5.65 (bt, 1H), 5.15–5.07 (m, 3H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.43–3.34 (m, 1H), 3.19–3.09 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.51–2.31 (m, 3H), 2.02–1.93 (m, 1H), 1.75–1.69 (m, 2H). UPLC-MS: Rt=0.99; m/z (ES+): 395 [M+H]⁺.

10 Intermediario 8

1-(2-metilfenil)-octahidro-1H-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-7-ona (mezcla diastereomérica)

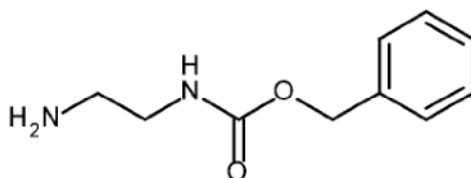


15 Se disolvió N-(2-{2-[(2-metilfenil)carbonil]-5-oxopirrolidin-1-il}propil)carbamato de bencilo (Intermediario 7, 211 mg) en ácido bromhídrico (33% en ácido acético) (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1h. El solvente se evaporó in vacuo y el residuo se disolvió en etanol (2 mL), se agregaron a la solución isopropóxido de titanio (IV) (1 mL) y TEA (23 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 6h. Se agregó NaBH₄ (10 mg) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó 1h a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de amoníaco, el precipitado se separó por filtración y el producto se extrajo con DCM. El producto crudo se purificó en

20 cartucho de NH-Silica (EtOAc como eluyente) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (23 mg). UPLC-MS: Rt=0.41 y 1.24; m/z (ES+): 245.18 [M+H]⁺ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 4.04 (m, 2H), 3.76 (ddd, J=17.4, 11.2, 6.1 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.01 (m, 2H).

Intermediario 9

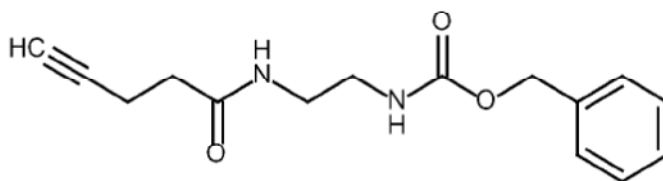
25 N-(2-aminoetil) carbamato de bencilo



Una solución de cloroformiato de bencilo (1.3 mL, 9 mmol) en DCM (25 mL) se agregó durante 1.5h a una solución de 1,2- diaminoetano (6 mL, 90 mmol) en DCM (95 mL) enfriada a 0°C. La solución se agitó durante 2h a 0°C, luego la solución se lavó con salmuera (40 mL). La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se evaporó hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1.85 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.42–7.31 (m, 5H), 5.13 (br s, 3H), 3.27 (dd, 2H), 2.85 (t, 2H). UPLC–MS: Rt=0.46; m/z (ES+): 195 [M+H]⁺.

Intermediario 10

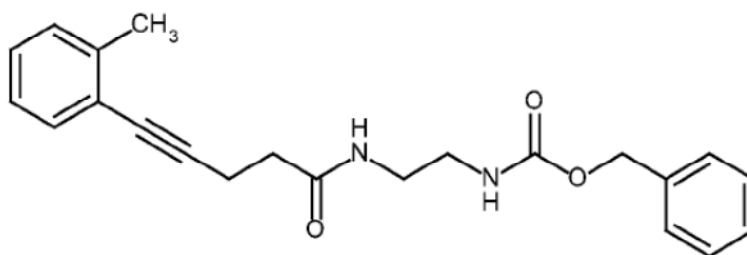
N-[2-(pent-4-inamido) etil] carbamato de bencilo



Se agregó ácido pentoico (0.590 g, 6 mmol) a una suspensión del Intermediario 9 (1.8 g, 9 mmol), EDCI·HCl (1.72 g, 9 mmol) y HOBt·H₂O (1.21 g, 9 mmol) en DCM seco (30 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y **se agregó gota a gota** TEA (1.25 mL, 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12h. La solución de DCM se lavó con solución de NH₄Cl (15 mL) y solución de NaHCO₃ (15 mL), la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.97 g). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.40–7.34 (m, 5H), 6.15 (br s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.46–3.34 (m, 4H), 2.52 (dt 2H), 2.38 (t, 2H), 2.0 (br s, 1H). UPLC–MS: Rt=0.75; m/z (ES+): 275 [M+H]⁺.

Intermediario 11

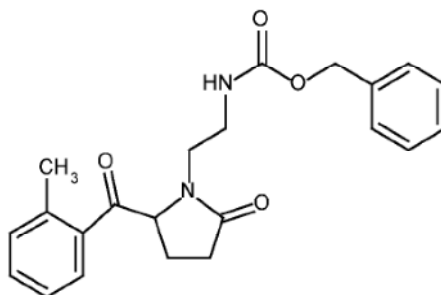
N-[2-[5-(2-metilfenil) pent-4-inamido] etil] carbamato de bencilo



El Intermediario 10 (500 mg, 1.52 mmol) y 2-yodotolueno (186 μL, 1.45 mmol) se cargaron en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con sistema de vacío/Argón. Se solubilizaron en DMF (5 mL), luego se agregaron TEA (235 μL, 1.67 mmol), CuI (22 mg, 0.12 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (41 mg, 0.06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3h. DMF se eliminó in vacuo, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con solución de NH₄Cl (15 mL) y solución de NaHCO₃ (15 mL). La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se evaporó hasta sequedad para obtener un material crudo amarillo que se purificó en SP1 (cartucho de SNAP–SiO₂, 25g, CH/EtOAc 9.5: 0.5 to 4: 6 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (370 mg). ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.40–7.31 (m, 6H), 7.20–7.17 (m, 2H), 7.13–7.09 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.48–3.40 (m, 2H), 3.40–3.33 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.41 (s, 3H). UPLC–MS: Rt=1.07; m/z (ES+): 365 [M+H]⁺.

Intermediario 12

N-(2-[2-[(2-metilfenil)carbonil]-5-oxopiperidin-1-il]etil)carbamato (racemato) de bencilo

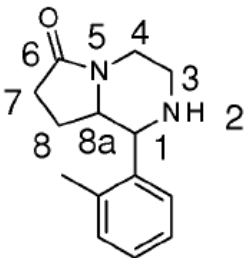


5 Una solución del intermediario 11 (370 mg, 1.016 mmol) en TFEA (13 mL) se enfrió y se agitó a 0°C, luego **se agregó gota a gota** una solución de PIFA (656 mg, 1.52 mmol) en TFEA (7 mL). La reacción se dejó en agitación a 0°C durante 3h. Se agregó a la reacción solución de Na_2CO_3 1 M y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases se separaron y la capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se eliminó in vacuo. El material crudo se purificó en SP1 (cartucho de SNAP-SiO₂, 25 g, CH/EtOAc 7: 3 to 3: 7 como eluyente) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (300 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.67 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.38–7.29 (m, 7H), 5.28 (br s, 1H), 5.20 (bd, 1H), 5.10 (q, 2H), 3.85–3.78 (m, 1H), 3.61–3.51 (m, 1H), 3.28–3.14 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.45–2.35 (m, 1H), 2.32–2.19 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 1H). UPLC-MS: Rt=0.99; m/z (ES+): 381 [M+H]⁺

Intermediario 13

1-(2-metilfenil)-octahidropirrolol,2-alpiperazin-6-ona bencil N-(2-{2-[(2-metilfenil)carbonil]-5-oxopirolidin-1-il}etil)carbamato (mezcla racémica, configuración ANTI en C1-C8a)

15



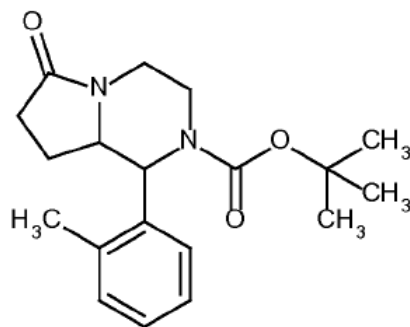
20 Se agregaron HCl 1M (5 mL) y Pd/C 5% (100 mg) a una solución de Intermediario 12 (790 mg, 2.076 mmol) en MeOH (80 mL). La reacción se dejó en agitación bajo H_2 (5 atm) durante 12 h. Luego se agregaron adicionalmente HCl 1M (1mL) y Pd/C 5% (100 mg) y la reacción se dejó en agitación bajo H_2 (5 atm), después de 6h se agregó Pd/C 5% (50 mg) y la reacción se dejó en agitación bajo H_2 (5 atm) durante 12h. El catalizador se eliminó por filtración a través de un paño de celita y el solvente se eliminó in vacuo. Se agregaron solución saturada de NaHCO_3 y DCM all residuo, las dos capas se separaron y la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se eliminó in vacuo. El material crudo se purificó en SP1 (cartucho de SNAP-NH, CH/EtOAc 5: 5 to 3: 7 como eluyente) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (240 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.48 (dd, 1H), 7.27–7.19 (m, 3H), 4.12 (dd, 1H), 3.74–3.66 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.98 (dt, 1H), 2.85 (dt, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40–2.34 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.61–1.52 (m, 1H). UPLC-MS: Rt=0.36; m/z (ES+): 231 [M+H]⁺.

25

Intermediario 14

1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo [1,2-a]piperazin-2-carboxilato de tert-butilo (mezcla racémica, configuración ANTI en C1-C8a)

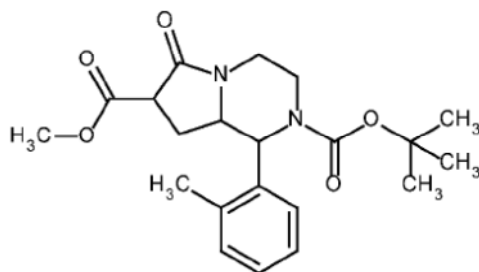
30



5 **El Intermediario 13**, (306 mg, 1.33 mmol), se disolvió en 15 mL de DCM. **A esta solución, se agregaron** TEA (445 mL, 6 mmol) y **Boc**₂O (378 mg, 1.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la reacción y las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó de nuevo con agua, se filtró a través de un separador de fases y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (28 g de cartucho de SNAP NH, elución de CH/EtOAc 9: 1 to 6: 4). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó para dar 356 mg del compuesto del título. UPLC-MS: m/z (ES+): 331.23 [M+H]⁺ Rt=0.98 min. ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.23–7.17 (m, 4H), 4.78–4.81 (d, 1H), 4.48–4.44 (m, 1H), 4.08–4.04 (m, 1H), 3.77–3.66 (m, 2H), 3.66–3.56 (m, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02–1.92 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.83–1.74 (m, 1H), 1.18 (s, 9H).

Intermediario 15

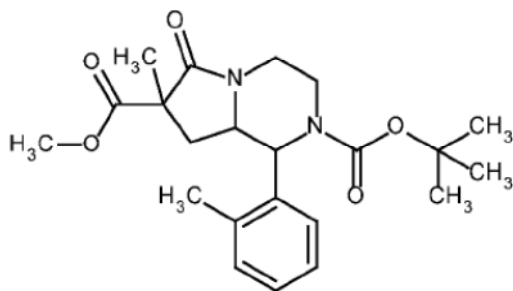
1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirroló [1,2-a]piperazin-2,7 dicarboxilato de 2-tert-butil 7-metilo (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



15 **El Intermediario 14** (355 mg, 1.074 mmol) se disolvió en THF (15 mL) bajo **N**₂ y la solución se enfrió hasta -78°C; se agregó LHMS 1M en THF (2.68 mL, 2.68 mmol) y la reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 10 min y a -30°C durante 15 min, entonces se agregó cloroformiato de metilo (91.5 μL, 1.18 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 20 min a 25°C. Se agregó HCl 1N acuoso, seguido por EtOAc. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre **Na**₂**SO**₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó en SP1 (cartucho de SNAP-NH, 28 g, CH/EtOAc 9: 1 a 1: 1 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (295 mg). UPLC-MS, m/z (ES+): 389.26 [M+H]⁺ Rt=1.03. ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.26–7.15 (m), 4.95–4.93 (d), 4.77–4.74 (m), 4.49–4.43 (m), 4.25–4.19 (m), 4.06–4.00 (m), 3.80 (s), 3.75 (s), 3.73–3.62 (m), 3.60–3.45 (m), 2.49 (s), 2.43 (s), 2.36–2.28 (m), 2.25–2.17 (m), 2.04–1.97 (m), 1.18 (s), 1.17 (s).

Intermediario 16

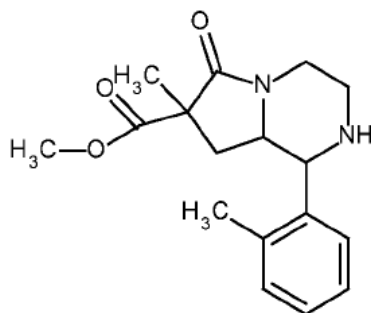
1-(2-metilfenil)-6-oxohexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a) de *tert*-butilo



5 **El Intermediario 15** (237 mg, 0.610 mmol) se disolvió en THF (10 mL). La solución se enfrió hasta -78°C y se agregó LHMDs, la reacción se dejó en agitación 20 min a esta temperatura y 20 min a 0°C . Se agregó yoduro de metilo (57 μL) y la reacción se dejó a 25°C durante 1h. Se agregó HCl 1M, seguido por EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (columna SNAP) elución de CH/EtOAc 9: 1 a EtOAc 100%. Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo obteniendo 85 mg del compuesto del título como una espuma blanca. UPLC-MS: m/z (ES+): 403.32 [M+H]⁺; Rt=1.08 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.26–7.14 (m), 4.97–4.94 (m), 4.48–4.45 (m), 4.05–4.02 (m), 3.81 (s), 3.77–3.64 (m), 3.58–3.49 (m), 2.45 (s), 2.43–2.37 (m), 1.88–1.82 (m), 1.42 (s), 1.18 (s), 1.17 (s).

Intermediario 17

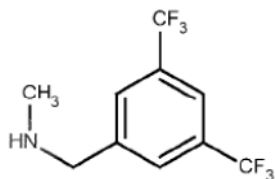
7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a} piperazin-7-carboxilato (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a) de metilo



15 **El Intermediario 16** (80 mg, 0.206 mmol) se disolvió en DCM (8 mL) y se agregó gota a gota TFA (1 mL). La reacción se dejó en agitación a 25°C durante 2h, luego el solvente se eliminó in vacuo y el residuo se disolvió en MeOH y se filtró a través de un cartucho de SCX eluyendo con NH_3 en solución de MeOH 2M. El solvente se eliminó in vacuo para dar 56 mg del compuesto del título. UPLC-MS: m/z (ES+): 303.22 [M+H]⁺; Rt=0.51.

20 Intermediario 18

{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)amina

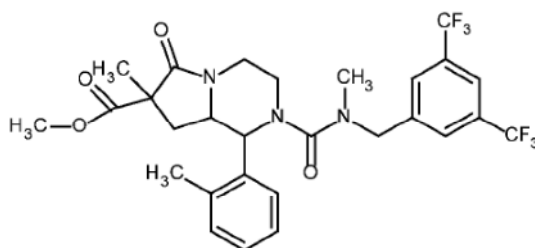


25 **Se disolvió metilamina** (3 g, 40% de solución acuosa) en 30 mL de MeOH. La mezcla de reacción se calentó a 50°C bajo agitación. Se agregó cloruro de 3,5-Bis(trifluorometil)-bencilo (2 g, 7.6 mmol) disuelto en 10 mL de MeOH. La solución se dejó en agitación a esta temperatura durante 5h. La solución se concentró cuidadosamente para eliminar

el MeOH tanto como fuera posible, luego se agregó una solución acuosa de NaOH 1M y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las dos fases se separaron; la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se eliminó cuidadosamente in vacuo obteniendo el compuesto del título (0.8 g) como un aceite amarillo. UPLC-MS: m/z (ES+): 258.01 [M+H]⁺ Rt=0.60. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.83 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H); UPLC-MS: Rt=1.30; m/z (ES+): 586 [M+H]⁺.

Intermediario 19

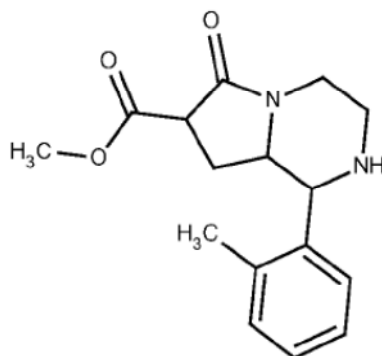
2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



Se disolvió trifosgeno (22.44 mg, 0.07 mmol) en EtOAc (1 mL), esta solución fue enfriada a 0°C y se agregó una solución de Intermediario 17 (52 mg, 0.172 mmol) y TEA (40 μL, 0.46 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 2h, luego se agregaron TEA (40 μL, 0.46 mmol) y el Intermediario 18 (61.91 mg, 0.240 mmol) en EtOAc (2 mL) y la mezcla se dejó en agitación durante 3h. NaOH 1M se agregó a la mezcla, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El material crudo se purificó en SP1 (cartucho de snap-NH, 11 g, CH/EtOAc 9: 1 a 0: 1 como eluyente) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (70 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.13 (dt, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.31 (s, 2H). UPLC-MS: Rt=1.30; m/z (ES+): 586 [M+H]⁺.

Intermediario 20

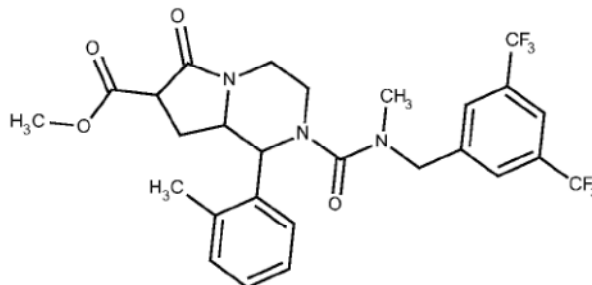
1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



A una solución enfriada a 0°C del intermediario 15 (86 mg, 0.22 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2h. El solvente se eliminó in vacuo para dar un producto crudo que se purificó en cartucho de SCX (solución de amoníaco 2M en MeOH como eluyente) para dar el compuesto del título (63 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.51-7.46 (m), 7.26-7.18 (m), 4.14-4.08 (m), 3.93-3.87 (m), 3.83-3.80 (m), 3.76-3.69 (m), 3.60-3.57 (m), 3.46-3.41 (m), 3.16-3.02 (m), 2.91-2.79 (m), 2.48 (s), 2.44-2.41 (m), 2.29-2.22 (m), 2.17-2.09 (m), 2.03-1.95 (m), 1.85-1.72 (m). UPLC-MS: Rt=0.46; m/z (ES+): 289.18 [M+H]⁺.

Intermediario 21

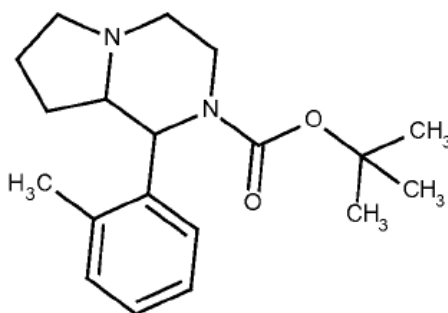
2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



- 5 **A una solución enfriada** a 0 °C de trifosgeno (30 mg, 0.087 mmol) en EtOAc (1 mL) bajo agitación se agregaron el intermediario 20 (63 mg, 0.22 mmol) disuelto en EtOAc (2 mL) y TEA (50 µL, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2h, luego se agregaron TEA (50 µL) y el Intermediario 18 (79 mg, 0.3 mmol) disuelto en EtOAc (2 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 3h, luego se agregaron NaOH 1M, HCl 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo para dar un producto crudo que se purificó en SP1 (cartucho de snap-NH, 11g, CH/EtOAc 8: 2 a EtOAc como eluyente) para dar el compuesto del título (60 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74 (br s), 7.37 (br s), 7.19–7.11 (m), 4.72–4.67 (m), 4.36–4.32 (m), 4.24–4.20 (m), 4.18–4.16 (m), 4.06–4.04 (d), 3.96–3.90 (m), 3.82 (s), 3.77–3.71 (m), 3.52–3.46 (m), 3.45–3.43 (m), 3.41–3.36 (m), 3.27–3.14 (m), 3.05–2.92 (m), 2.58 (s), 2.52 (s), 2.24–2.17 (m), 2.13–2.09 (m), 1.95–1.87 (m), UPLC-MS: Rt=1.27; m/z (ES+): 572.28 [M+H]⁺.

15 Intermediario 22

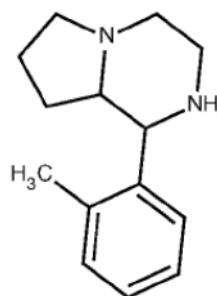
1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica con configuración ANTI en C1-C8a)



- 20 A una solución enfriada a 0°C de un compuesto preparado como se describe para el intermedio 14 (67 mg, 0.2 mmol) en THF (5 mL), **se agregó gota a gota** una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano 2M en THF (0.404 mL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25°C, luego se agregó una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano 2M en THF (0.101 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 8h. Una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano 2M en THF (0.101 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche a 25°C. Se agregó cuidadosamente MeOH (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2h. Se agregó HCl 1M y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó solución saturada de NaHCO₃, seguido por EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo, para dar el compuesto del título (60 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicionales. UPLC-MS: Rt=0.74; m/z (ES+): 317.27 [M+H]⁺.

Intermediario 23

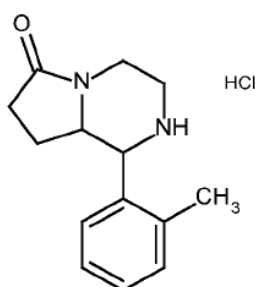
- 30 1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazina (mezcla racémica con configuración ANTI en C1-C8a)



- 5 **El Intermediario 22** (60 mg, 0.19 mmol) se disolvió en una solución de HCl 1.25 M en MeOH (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a 25°C. La mezcla se concentró in vacuo, luego se agregó lentamente NaOH 1M, seguido por adición de DCM. La capa acuosa se extrajo varias veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron in vacuo para dar 50 mg del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.46 (d, 1H), 7.21–7.14 (m, 3H), 3.83 (d, 1H), 3.19–3.06 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.37–2.31 (m, 1H), 2.24 (q, 1H), 2.16–2.10 (m, 1H), 1.83–1.34 (m, 5H). UPLC–MS: Rt=0.34; m/z (ES+): 217.15 [M+H]⁺.

Intermediario 24

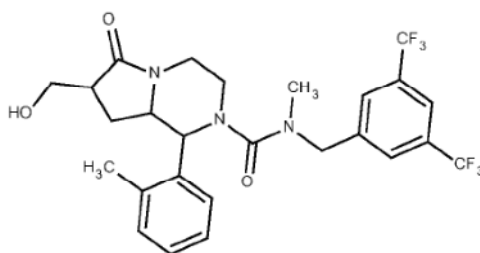
- 10 Sal de clorhidrato de 1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-6-ona (mezcla racémica con configuración ANTI en C1–C8a)



- 15 A una solución agitada del Intermediario 13 (1.9 g, 8.26 mmol) en Et₂O (25mL), se agregó Et₂O.HCl (5.0 mL) gota a gota a temperatura ambiente durante 5 min y más tarde se agitó a esa temperatura durante 30 min. El solvente se evaporó bajo presión reducida y la sal formada se lavó con EtOAc y se secó para obtener 1.9 g del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9.74 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 4.32 (dd, *J*=11.2, 9.5 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (dd, *J*=8.8, 6.4 Hz, 1H), 1.79 (dtd, *J*=13.4, 7.8, 7.8, 6.6 Hz, 1H), 1.42 (dtd, *J*=13.0, 9.0, 9.0, 6.6 Hz, 1H).

20 Intermediario 25

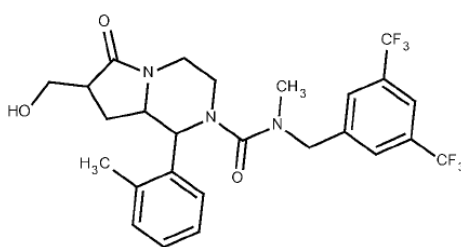
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (primera elución par enantiomérica con configuración ANTI en C1–C8a)



A una solución agitada del Intermediario 21 (950 mg, 1.66 mmol) en MeOH (40 mL) se agregó cloruro de calcio (276 mg, 2.49 mmol). La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C y se agregó borohidruro de sodio (188 mg, 4.98 mmol) porción a porción. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2h, luego se agregó agua (20 mL). MeOH se evaporó bajo vacío y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó para dar 950 mg de una espuma beis que se sometió a HPLC semipreparativa. Se obtuvieron dos fracciones: el Intermediario 25 (100 mg, primer par de elución de enantiómeros) y el Intermediario 26 (280 mg, segundo par de elución de enantiómeros, descrito más adelante). Intermediario 25: HPLC semipreparativa, Rt= 11' 08". Columnas: XTerra PREP MS C18 OBD 10 µm 30 x 150 mm, temperatura ambiente; Volumen de inyección: 300 µl (inyecciones múltiples); m/z (ES+): 543.00 [M+H]+.

10 Intermediario 26

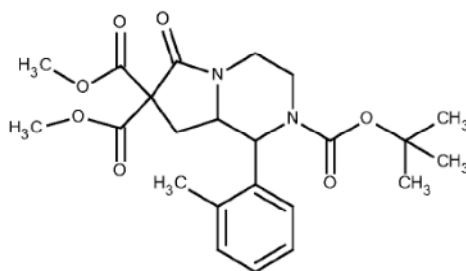
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (segundo par enantiomérico de elución con configuración ANTI en C1-C8a)



- 15 **Intermediario 26:** HPLC semipreparativa : Rt= 11' 66". Columnas: XTerra PREP MS C18 OBD 10 µm 30 x 150 mm, temperatura ambiente; Volumen de inyección: 300 µl (inyecciones múltiples); Solventes: A = 10 mM solución acuosa de bicarbonato de amonio ajustada hasta pH 10 con amoniaco; B = Acetonitrilo. Condiciones UV: Rango de detección UV: 210 nm a 350 nm; Tasa de adquisición: 1.0 espectros/s; m/z (ES+): 543.00 [M+H]+.

Intermediario 27

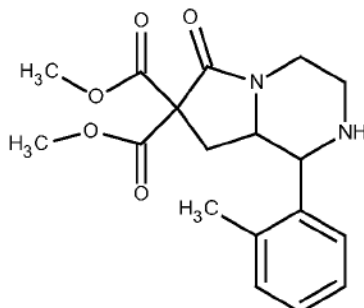
- 20 1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7,7-tricarboxilato de 2-tert-butil 7,7-dimetilo (mezcla racémica con configuración ANTI en C1-C8a)



- 25 **El Intermediario 14** (400 mg, 1.21 mmol) se disolvió en THF (15 mL) y la solución se enfrió hasta -78°C; se agregó LHMDS 1M en THF (2.66 mL, 2.66 mmol) y la reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 10' y a -50°C durante 15 min, luego se agregó cloroformiato de metilo (103 µL, 1.33 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 45 min mientras que la temperatura se incrementó gradualmente hasta 0°C. Se agregó HCl 1N acuoso (2 mL) y la mezcla se diluyó con agua (15 mL), luego se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo. El material crudo se purificó en SP1 (cartucho de SNAP, 50 g, CH/EtOAc 4: 6 to 1: 9 como eluyente) para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido (430 mg). UPLC-MS, m/z (ES+): 447.00 [M+H]+ Rt=1.06. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25-7.13 (m, 4H), 4.85-4.81 (d, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 3H), 1.16 (s, 9H).

Intermediario 28

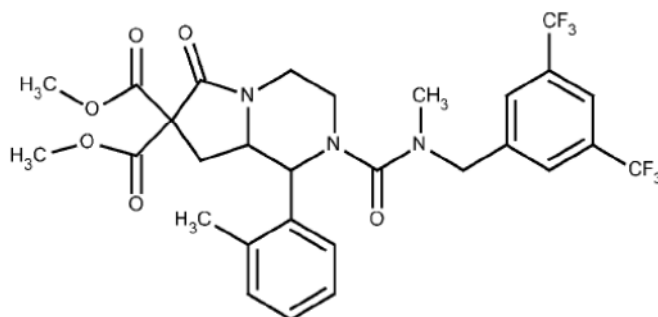
1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-7,7-dicarboxilato de 7,7-dimetilo (mezcla racémica con configuración ANTI en C1-C8a)



- 5 A una solución enfriada a 0°C of Intermediario 27 (380 mg, 0.85 mmol) en DCM (20 mL) se agregó TFA (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2h. El solvente se eliminó bajo vacío para dar un producto crudo que se purificó en cartucho de SCX (solución de amoníaco 2M en MeOH como eluyente) para dar el compuesto del título (256 mg). ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.48–7.42 (m, 1H), 7.25–7.18 (m, 3H), 4.14 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72–3.65 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.06 (td, 1H), 2.88 (td, 1H), 2.55–2.48 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32–2.25 (m, 1H). UPLC-MS: Rt=0.53; m/z (ES⁺): 347.23 [M+H]⁺
- 10

Intermediario 29

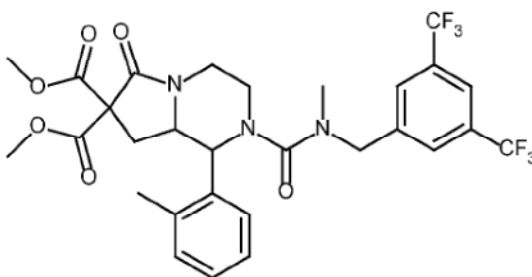
2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-7,7-dicarboxilato de 7,7-dimetilo (mezcla racémica con configuración ANTI en C1-C8a)



- 15 A una solución enfriada a 0°C de trifosgeno (88 mg, 0.30 mmol) en EtOAc (3 mL) bajo agitación se agregaron el Intermediario 28 (256 mg, 0.74 mmol) y TEA (150 µL, 1.08 mmol) disuelto en EtOAc (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2h, luego se agregaron el Intermediario 18 (266 mg, 1.04 mmol) disuelto en EtOAc (4 mL) y TEA (150 µL, 1.08 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 3 horas, luego se lavó con NaOH 0.5N (10 mL), HCl 1N (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre **Na**₂**SO**₄, se filtró y se concentró in vacuo para dar 482 mg del compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.75 (br s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.27–7.23 (m, 1H), 7.21–7.12 (m, 3H), 4.69 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84–3.75 (m, 4H), 3.38 (d, 1H), 3.25 (td, 1H), 3.04–2.94 (m, 4H), 2.55–2.46 (m, 4H), 2.43–2.35 (m, 1H). UPLC-MS: Rt=1.28; m/z (ES⁺): 630.32 [M+H]⁺.
- 20

- 25 Procedimiento alternativo para la preparación del Intermediario 29

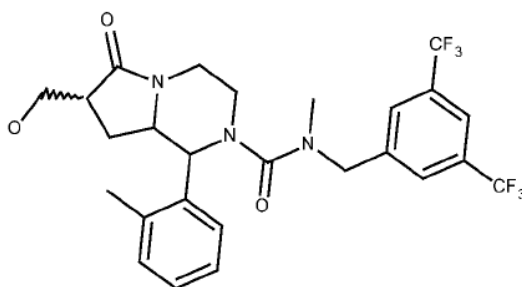
2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-7,7-dicarboxilato de 7,7-dimetilo (par enantiomérico con configuración ANTI en C1-C8a)



El Compuesto 16 (50 mg, 0.097 mmol) se disolvió en THF (3 mL) bajo Ar y la solución se enfrió hasta -78°C ; se agregó LHMDS 1M en THF (0.2 mL, 0.194mmol) y la reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 15 min y a -30°C durante 20 min, luego se agregaron DMPU (1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pirimidinona) (28 μL , 0.232 mmol) y cloroformiato de metilo (10 μL , 0.116 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1h a -30°C . Luego la solución se enfrió hasta -78°C y se agregaron adicional LHMDS 1M en THF (0.200 mL, 0.194 mmol) y cloroformiato de metilo (20 μL , 0.232 mmol). Después de 1 h se dejó que la reacción alcanzara -10°C , se agregó adicional LHMDS 1M en THF (0.400 mL, 0.388 mmol) y cloroformiato de metilo (100 μL , 1.16 mmol). Después de 30 min se agregó HCl 1N acuoso, seguido por EtOAc. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (cartucho de SNAP SiO_2 , 10 g, CH/EtOAc 2: 8 a EtOAc 100% como eluyente) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (36 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.28–7.12 (m, 4H), 4.70 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.27–4.20 (m, 1H), 4.14(d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86–3.75 (m, 4H), 3.43–3.37 (m, 1H), 3.30–3.31 (m, 1H), 3.07–2.95 (m, 4H), 2.57–3.48 (m, 4H), 2.44–2.35 (m, 1H),. UPLC–MS, Rt=1.26, m/z (ES+): 629.9 [M+H]⁺.

Intermediario 30

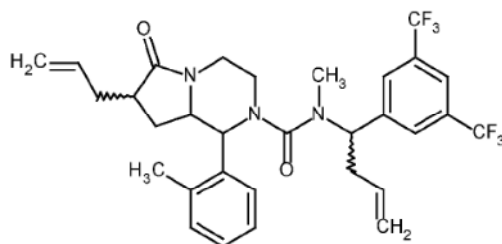
N-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-7-(hidroximetil)-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereoisomérica con configuración ANTI en C1–C8a)



A una solución agitada del Intermediario 29 (36 mg, 0.057 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó cloruro de calcio (20 mg, 0.17 mmol). La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C y se agregó borohidruro de sodio (13 mg, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min, luego se agregó H_2O y MeOH se eliminó in vacuo. La capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron in vacuo para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea (cartucho de SNAP NH, 10 g, CH/EtOAc 8: 2 a EtOAc/MeOH 9: 1 como eluyente) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (30 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.22 (m, 4H), 4.69 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.26–4.07 (m, 2H), 3.96–3.85 (m, 1H), 3.82–3.66 (m, 2H), 3.46–3.34 (m, 1H), 3.19 (td, 1H), 3.06–2.91 (m, 4H), 2.73–2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.02–1.93 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). UPLC–MS: Rt=1.15; m/z (ES+): 544.28 [M+H]⁺.

Intermediario 31

N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]but-3-en-1-il}-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(prop-2-en-1-il)-octahidropirrolo[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros con configuración ANTI en C1–C8a)



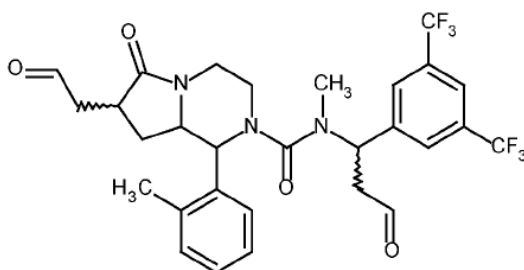
5 A una solución de Intermediario 13 (270 mg, 0.526 mmol) en THF seco (10 mL) agitada a -78°C bajo nitrógeno se agregó una solución 1M de LHMDS en THF (1.051 mL, 1.051 mmol), seguido después de 15 min por la adición de DMPU (317 μL , 2.63 mmol) y bromuro de alilo (91.05 μL , 1.05 mmol). Después de agitar durante 30 min a -78°C , la temperatura se elevó lentamente hasta -30°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 40 min. La reacción se enfrió de nuevo hasta -78°C y se agregó 1 mL más de solución de LHMDS 1M THF seguido por 50 mL de bromuro de alilo. La reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 15 min y luego se elevó hasta -30°C y se agitó durante 30 min más, entonces la reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc varias veces. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el sólido se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El producto crudo se purificó por FC (SNAP 25 g, elución de Cy 9/ EtOAc 1 a Cy 6/EtOAc 4). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo obteniendo 182.7 mg del compuesto del título. UPLC-MS, m/z (ES+): 594.06 [M+H]⁺ Rt=1.43. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72 (br s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 7.21–7.07 (m, 4H), 5.79–5.65 (m, 2H), 5.62–5.56 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.05–5.02 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.21–4.16 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.30–3.24 (m, 1H), 3.16–3.08 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 5H), 2.66–2.56 (m, 2H), 2.54–2.46 (m, 4H), 2.20–2.12 (m, 1H), 1.84–1.77 (m, 1H), 1.65–1.58 (m, 1H).

10

15

Intermediario 32

N–{1–[3,5–bis(trifluorometil)fenil]–3–oxopropil}–*N*–metil–1–(2–metilfenil)–6–oxo–7–(2–oxoetil)–octahidropirrol[1,2–a]piperazin–2–carboxamida (mezcla de estereoisómeros con configuración ANTI en C1–C8a)

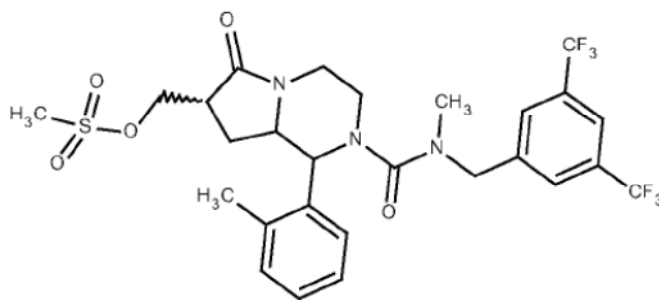


20 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada a -78°C del Intermediario 31 (180 mg, 0.3 mmol) en DCM (30 mL) hasta que persistió un color azul pálido. El exceso de O_3 fue purgado por burbujeo de N_2 , luego se agregó una solución de PPh_3 (120 mg, 0.45 mmol) en DCM (3 mL). Se dejó que la solución alcanzara 25°C y se agitó durante 12h. El solvente se eliminó in vacuo y el material crudo se purificó por cromatografía instantánea (cartucho de SNAP– SiO_2 , 25g, elución de CH/EtOAc 8: 2 a EtOAc 100%). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (130 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ hppm 9.84 (s), 9.78 (s), 9.73 (d), 7.77 (s), 7.35 (s), 7.22–7.08 (m), 6.04–5.98 (m), 4.23–4.05 (m), 3.76–3.69 (m), 3.24–3.08 (m), 3.03–2.93 (m), 2.90–2.79 (m), 2.65–2.58 (m), 2.56 (s), 2.50 (s), 2.05–1.96 (m), 1.57–1.48 (m).

25

30 Intermediario 33

metanosulfonato de [2–{[3,5–bis(trifluorometil)fenil]metil}–(metil)carbamoil]–1–(2–metilfenil)–6–oxo–octahidropirrol[1,2–a]piperazin–7–il]metilo (mezcla diastereoisomérica con configuración ANTI en C1–C8a)

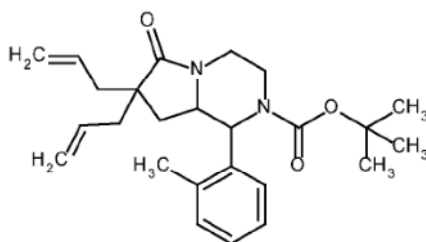


5 a una solución enfriada a -5°C del Intermediario 30 (30 mg, 0.055 mmol) en DCM (2 mL), se agregó TEA (15 μL , 0.11 mmol) seguido por cloruro de mesilo (5 μL , 0.06 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, luego la fase orgánica se lavó con HCl 0.5 N (2 mL), se filtró a través de un separador de fases y se evaporó in vacuo para obtener el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido (34 mg) que se utilizó sin purificación adicional. UPLC-MS: $R_t=1.20$; m/z (ES⁺): 621.7 [M+H]⁺.

Intermediario 34

1-(2-metilfenil)-6-oxo-7,7-bis(prop-2-en-1-il)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxilato de tert-butilo (mezcla racémica, configuración ANTI en C1-C8a)

10

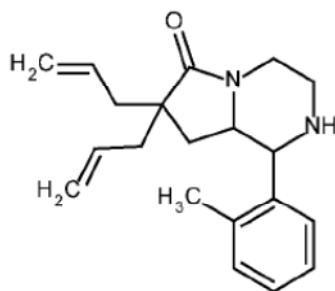


15 A una solución del Intermediario 14, (1g, 3.027 mmol) en 100mL de THF seco agitada a -78°C bajo atmósfera de N_2 , se agregó una solución de LHMDS 1M en THF (6.054 mL), seguido después de 15 min por DMPU (1.823ml, 15.13mmol) y bromuro de alilo (524 μL , 6.054 mmol). Después de agitar a -78°C durante 30min la temperatura se elevó lentamente hasta -30°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 40 min más. La mezcla se enfrió de nuevo hasta -78°C y se agregó más LHMDS (6.054 mL) y se dejó reaccionar durante 30 min; otro equivalente de LHMDS, agua y EtOAc se agregaron a la reacción y las dos capas se separaron, la capa orgánica se secó de nuevo sobre Na_2SO_4 , el sólido se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (50 g cartucho de SNAP, elución de Cy/EtOAc 9: 1 a 6: 4). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó para dar 1.021g del compuesto del título. UPLC-MS: m/z (ES⁺): 410.96 [M+H]⁺ $R_t=1.27$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24–7.12 (m, 4H), 5.83–5.61 (m, 2H), 5.24–5 (m, 4H), 4.65 (d, 1H), 4.46–4.36 (m, 1H), 3.97–3.87 (m, 1H), 3.79–3.51 (m, 3H), 2.52–2.43 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35–2.26 (m, 1H), 2.23–2.07 (m, 2H), 1.82–1.69 (m, 2H), 1.16 (s, 9H).

20

Intermediario 35

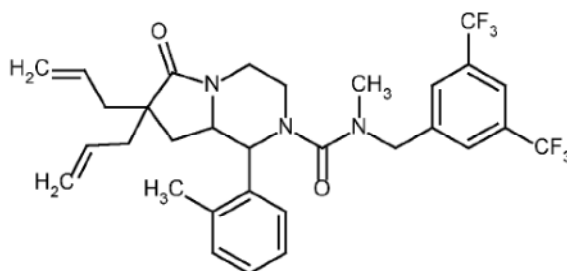
25 1-(2-metilfenil)-7,7-bis(prop-2-en-1-il)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-6-ona (mezcla racémica, configuración ANTI en C1-C8a)



El Intermediario 34 (1.02 g, 2.487 mmol) se disolvió en DCM (60 mL) y se agregó TFA (5 mL). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3h, luego el solvente se eliminó in vacuo y el residuo se tomó con DCM y NaOH 1M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más DCM. Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron bajo vacío obteniendo 780 mg del compuesto del título. UPLC-MS: m/z (ES+): 312.10 [M+H]⁺ Rt=0.66 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46–7.40 (m, 1H), 7.27–7.17 (m, 3H), 5.81–5.65 (m, 2H), 5.18–5.05 (m, 4H), 4.12 (dd, 1H), 3.62–3.47 (m, 2H), 3.14 (dd, 1H), 3.02–2.92 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 2.87–2.77 (m, 1H), 2.48 (dd, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (dd, 1H), 2.20–2.08 (m, 2H), 1.77–1.66 (m, 2H), 1.06–1.52 (m, 1H).

10 Intermediario 36

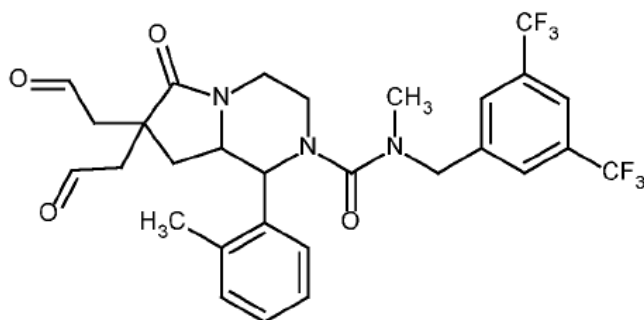
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7,7-bis(prop-2-en-1-il)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla racémica, configuración ANTI en C1-C8a)



Se disolvió trifosgeno (372.6 mg, 1.256 mmol) en 20 mL de EtOAc, se agregó una solución de Intermediario 35 (780 mg, 2.51 mmol) y TEA (1 mL) en 50 mL de EtOAc a 0°C. La mezcla se dejó en agitación durante 1.5h, luego se agregaron el intermediario 18 (968.24 mL, 3.765 mmol) en 50 mL de EtOAc y TEA (1mL) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3h. Se agregó agua a la mezcla, las fases se separaron la fase acuosa se extrajo varias veces con más EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de HCl 1M. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el sólido se filtró y el solvente se eliminó in vacuo obteniendo 1.5 g del compuesto del título. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z (ES+): 594.07 [M+H]⁺ Rt=1.44 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.27–7.11 (m, 4H), 5.81–5.6 (m, 2H), 5.25–5.01 (m, 4H), 4.68 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.23–4.15 (m, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.65–3.56 (m, 1H), 3.41–3.33 (m, 1H), 3.19–3.09 (m, 1H), 3.00–2.87(m, 4H), 2.59–2.46 (m, 4H), 2.36–2.27 (m, 1H), 2.21–2.05 (m, 2H), 1.76–1.66 (m, 2H).

Intermediario 37

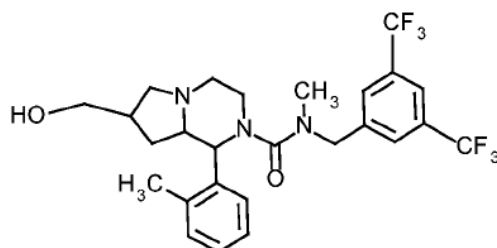
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7,7-bis(2-oxoetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla racémica, configuración ANTI en C1-C8a)



Una corriente lenta de **O**₃ en **O**₂ se pasó a través de una solución enfriada a -78°C del intermediario 36 (1.5 g, 2.53 mmol) en DCM (300 mL) hasta que persistió un color azul pálido. El exceso de **O**₃ fue purgado por burbujeo de **N**₂, luego se agregó una solución de **PPh**₃ (995 mg, 3.79 mmol) en DCM (10 mL). Se dejó que la solución alcanzara 25°C y se agitó durante 12h. El solvente se eliminó in vacuo y el material crudo se purificó por cromatografía instantánea (cartucho de SNAP-SiO₂, 50 g, elución de CH/EtOAc 8: 2 a EtOAc 100%). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (620 mg). ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 9.78 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.22–7.08 (m, 3H), 4.70 (d, 2H), 4.41–4.30 (m, 1H), 4.27–4.01 (m, 3H), 3.94–3.84 (m, 1H), 3.47–3.37 (m, 1H), 3.29–3.17 (m, 1H), 3.15–3.03 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (q, 1H), 2.72 (q, 1H), 2.57–2.47 (m, 4H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.82–1.74 (m, 1H).

Intermediario 38

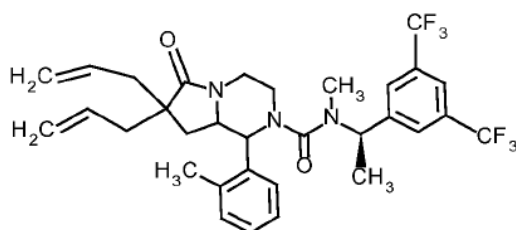
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



El Intermediario 30 (17 mg, 0.032 mmol) se disolvió en 2 mL de THF y enfriado a 0°C . Se agregó **BH**₃-**Me**₂**S** (63 μL) y la reacción se dejó en agitación a 25°C durante 8h, luego se agregaron HCl 1 M acuoso y MeOH y la reacción se dejó en agitación durante la noche, además se agregó MeOH y la reacción se dejó en agitación 6h. La mezcla se concentró in vacuo y se tomó con DCM y NaHCO₃ ss. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se eliminó in vacuo obteniendo 15 mg del compuesto del título como mezcla diastereoisomérica. UPLC-MS: Rt=1.18 min y 1.24 min; m/z (ES⁺): 530.03 [M+H]⁺.

Intermediario 39

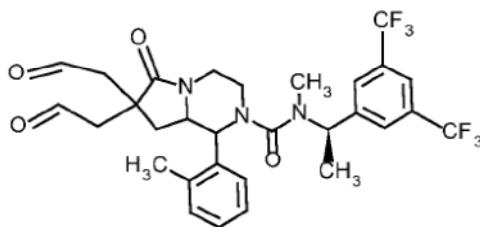
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7,7-bis(prop-2-en-1-il)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



5 **Se disolvió trifosgeno** (407 mg, 1.37 mmol) en 40 mL de EtOAc, se agregaron una solución de Intermediario 35 (850 mg, 2.74 mmol) y TEA (1.15 mL) en 85 mL de EtOAc a 0°C. La mezcla se dejó en agitación durante 2h, luego se agregaron el intermediario 1 (1.12vg, 4.11 mmol) en 40 mL de EtOAc y TEA (1.15 mL) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12h, luego se calentó hasta 45°C durante 48h. Se agregó NaOH 1N a la mezcla, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de HCl 1M. La capa orgánica se secó sobre **Na₂SO₄**, el sólido se filtró y el solvente se eliminó in vacuo obteniendo 1.5 g del compuesto del título. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SNAP 50 g, elución de CH/EtOAc 9: 1 to CH/EtOAc 1: 1). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título (1.35 g). UPLC-MS: m/z (ES+): 608.04 [M+H]⁺ Rt=1.45, 1.48 min. ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.80 (s), 7.74 (s), 7.56 (s), 7.36 (s), 7.29–7.11 (m), 5.83–5.53 (m), 5.27–5.01 (m), 4.24–4.16 (m), 4.08–3.97 (m), 3.82–3.54 (m), 3.36–3.23 (m), 3.20–3.07 (m), 2.83 (s), 2.71 (s), 2.59–2.45 (m), 2.37–2.27 (m), 2.22–2.06 (m), 1.77–1.64 (m), 1.53 (d), 1.40 (d).

Intermediario 40

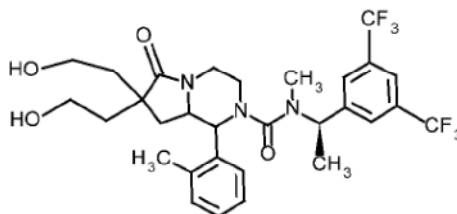
15 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7,7-bis(2-oxoetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



20 Una corriente lenta de **O₃** en **O₂** se pasó a través de una solución enfriada a -78°C del Intermediario 39 (1.35 g, 2.22 mmol) en DCM (200 mL) hasta que persistió un color azul pálido. El exceso de **O₃** fue purgado por burbujeo de **N₂**, luego se agregó una solución de **PPh₃** (875 mg, 3.33 mmol) en DCM (3 mL). Se dejó que la solución alcanzara 25°C y luego se agitó durante 12h. El solvente se eliminó in vacuo y el material crudo se purificó por cromatografía instantánea (cartucho de SNAP-SiO₂, 50 g, elución de CH/EtOAc 9: 1 a EtOAc 100%). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.1 g). UPLC-MS: m/z (ES+): 611.99 [M+H]⁺ Rt=1.10, 1.14 min.

25 Intermediario 41

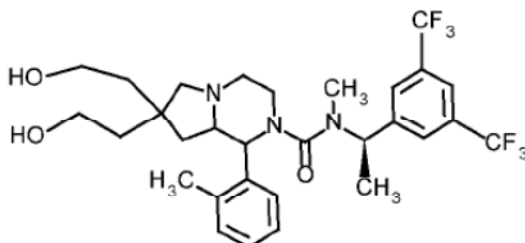
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



30 **El Intermediario 40** (1.1 g) se disolvió en MeOH (40 mL) y se agregó **NaBH₄** (270 mg) a 0°C. La reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 30 min, luego se agregó solución saturada acuosa de **NH₄Cl**, el MeOH se eliminó in vacuo y la fase acuosa se extrajo varias veces con DCM. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (25 g cartucho de SNAP, elución de DCM 100% a DCM/MeOH 95: 5). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó para dar 900 mg del compuesto del título como una espuma blanca. UPLC/MS: m/z (ES+): 616.03 [M+H]⁺, Rt=1.08, 1.10 min. ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.80 (s), 7.75 (s), 7.56 (s), 7.37 (s), 7.29–7.11 (m), 5.65–5.52 (m), 4.23–4.06 (m), 3.93–3.71 (m), 3.71–3.60 (m), 3.41–3.29 (m), 3.24–3.12 (m), 3.09–2.92 (m), 2.83 (s), 2.71 (s), 2.56 (s), 2.17–1.68 (m), 1.54 (d), 1.43 (d).

Intermediario 42

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



5

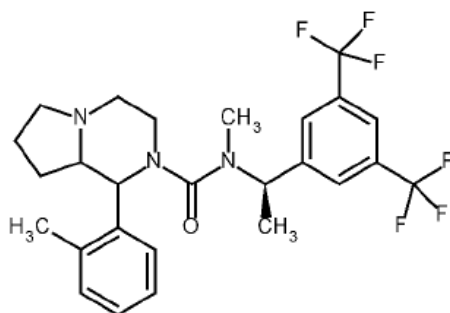
A una solución enfriada a 0°C del Intermediario 41 (600 mg, 0.975 mmol) en THF (40 mL), **se agregó gota a gota** una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano 2M en THF (1.95 mL, 3.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó 24h a 25°C, luego se calentó hasta 50°C durante 8h, luego se calentó durante 12h adicionales a 25°C. Se agregó MeOH (4 mL) cuidadosamente y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 48h. La solución se evaporó y el material crudo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases. El solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título como una espuma blanca (620 mg). UPLC/MS: m/z (ES+): 602.14 [M+H]⁺, Rt=0.88, 0.90 min.

10

Intermediario 43

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)

15



20

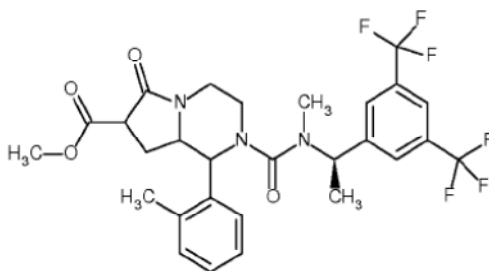
25

Se disolvió trifosgeno (142 mg, 0.48 mmol) en 25 mL de EtOAc, se agregaron una solución de Intermediario 23 (260 mg, 1.2 mmol) y TEA (0.6 mL) en 20 mL de EtOAc a 0°C. La mezcla se dejó en agitación durante 2h, luego se agregaron el Intermediario 1 (455 mg, 1.68 mmol) en 20 mL de EtOAc y TEA (0.6 mL) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la mezcla, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, el sólido se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SNAP NH elución de Cy/EtOAc 9/1 a 0/1) Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo obteniendo 337mg del compuesto del título. Columna: Chiralcel OD-H (25 x 0.46 cm), 5 um; Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 95/5 % v/v; Diast. 1: 50 % a/a por UV (3.9 min); Diast. 2: 50 % a/a por UV (5.3 min).

Intermediario 44

2-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)carbamoi]-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)

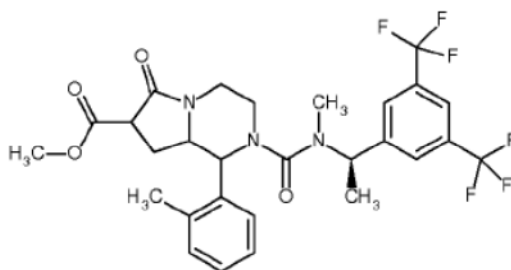
30



- 5 **Se disolvió trifosgeno** (330.8 mg, 1.11 mmol) en 30 mL de EtOAc, se agregó una solución de Intermediario 20 (804 mg, 2.787 mmol) y TEA (1.2 mL) en 40 mL de EtOAc a 0°C. La mezcla se dejó en agitación durante 2h, luego se agregaron el Intermediario 1 (1.058 gr, 3.9 mmol) en 30 mL de EtOAc y TEA (1.2 mL) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Luego se agregó 1 equivalente más del Intermediario 1 en 3 mL de EtOAc y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente 4 días más y se calentó a 40°C durante 5h. La mezcla se enfrió y se agregó agua, las capas se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa de HCl 1m Las fases se separaron y las fases orgánicas se secaron sobre **Na₂SO₄**. El sólido se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (50g SNAP Cy/EtOAc de 9/1 a 0/1).
- 10 Las fracciones se recolectaron y se concentraron in vacuo **obteniendo** 1.075g del compuesto del título. UPLC/MS: m/z (ES+): 586.06 [M+H]⁺ Rt=1.26 min (**isómero 1**) y Rt=1.28 (**isómero 2**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (s), 7.73 (s), 7.56.(s), 7.36 (s), 7.28–7.18 (m), 5.66–5.52 (m), 4.27–4.11 (m), 4.08–4.01 (m), 4.01–3.87 (m), 3.84–3.81 (m), 3.8–3.76 (m), 3.74 (s), 3.54–3.39 (m), 3.38–3.12 (m), 3.09–2.88(m), 2.83 (s), 2.73–2.70 (m), 2.6 (bs), 2.56–2.52 (m), 2.27–2.16 (m), 2.16–2.08 (m), 1.99–1.85 (m), 1.55–1.49 (d), 1.45–1.38 (m).

15 Intermediario 45

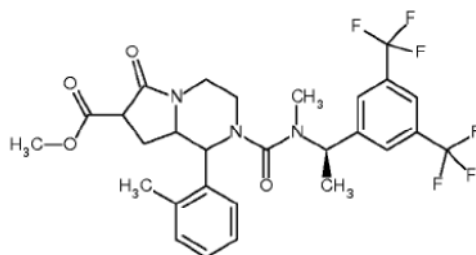
2-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)carbamoil]-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo (mezcla 1, configuración ANTI en C1-C8a)



- 20 1.075g del Intermediario 44 se purificaron por HPLC preparativa quiral **obteniendo** dos fracciones. Después de la evaporación se obtuvieron: 400mg del Intermediario 45 (mezcla 1, descrita aquí) y 395 del Intermediario 46 (mezcla 2, descrita en la siguiente parte experimental). Intermediario 45: UPLC/MS: m/z (ES+): 586.06 [M+H]⁺ Rt=1.26 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.80 (s), 7.56 (s), 7.28–7.11 (m), 5.61–5.51 (m), 4.71–4.52 (m), 4.28–4.14 (m), 4.09–3.9 (m), 3.83 (s), 3.80–3.71 (m), 3.55–3.38 (m), 3.34–3.11 (m), 3.10–2.93 (m), 2.71 (bs), 2.60 (s), 2.54 (s), 2.26–2.18 (m), 2.15–2.07 (m), 1.96–1.85 (m), 1.67 (bs), 1.45–1.39 (m).
- 25

Intermediario 46

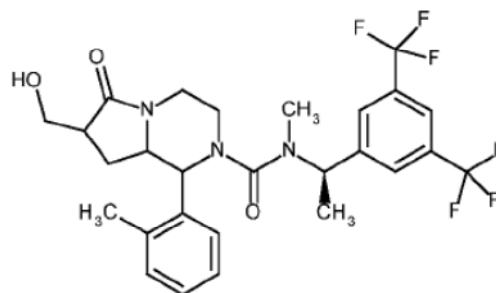
2-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)carbamoil]-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo (mezcla 2, configuración ANTI en C1-C8a)



5 UPLC/MS: m/z (ES+): 586.06 [M+H]⁺ Rt=1.28 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.73 (s), 7.37 (s), 7.28–7.10 (m), 5.66–5.56 (m), 4.27–4.14 (m), 4.08–4.01 (m), 3.96–3.86 (m), 3.83 (s), 3.74 (s), 3.73–3.66 (m), 3.54–3.39 (m), 3.40–3.30 (m), 3.29–3.10 (m), 3.06–2.89 (m), 2.83 (s), 2.60 (s), 2.54 (s), 2.26–2.06 (m), 1.99–1.89 (m), 1.56–1.50 (d).

Intermediario 47

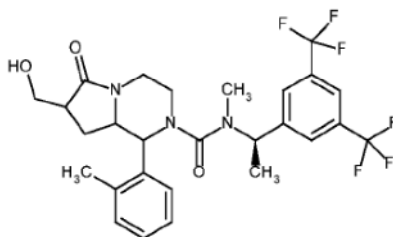
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica 1, configuración ANTI en C1-C8a)



10 **El Intermediario 45** (400 mg) se disolvió en MeOH (20 mL). **A esta solución, se agregaron CaCl₂** (113.2 mg, 1.02 mmol), la suspensión se enfrió hasta 0°C y se agregó NaBH₄ (77.52 mg). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2h. Luego la mezcla se concentró bajo vacío y el residuo se tomó con DCM y HCl 1M. Las capas se separaron y la capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró in vacuo
 15 **obteniendo** 300 mg del compuesto del título. UPLC/MS: m/z (ES+): 558.02 [M+H]⁺ Rt=1.14 min y 1.15 min. CLOROFORMO-d) δ ppm 7.80 (s), 7.56 (s), 7.28–7.11 (m), 5.61–5.51 (m), 4.25–4.04 (m), 3.96–3.65 (m), 3.36–3.11 (m), 3.07–2.95 (m), 2.72 (s), 2.55 (s), 2.02–1.91 (s), 1.88–1.68 (m), 1.57–1.39 (m).

Intermediario 48

20 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica 2, configuración ANTI en C1-C8a)

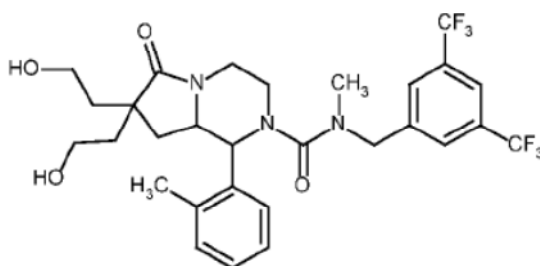


25 **El Intermediario 47** (395 mg) se disolvió en MeOH (20 mL). A la solución se agregó CaCl₂ (112.2mg, 1.011mmol), la suspensión se enfrió hasta 0°C y se agregó NaBH₄ (76.55 mg,). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2h. Luego la mezcla se concentró bajo vacío y el residuo se tomó con DCM y HCl 1M. Las capas

se separaron y la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró in vacuo **obteniendo** 350 mg del compuesto del título. UPLC/MS: m/z (ES+): 558.02 [M+H]⁺ Rt=1.15 min y 1.17 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.73 (s), 7.37 (s), 7.32–7.08 (m), 5.66–5.51 (m), 4.28–4.00 (m), 3.99–3.81 (m), 3.80–3.61 (m), 3.43–3.25 (m), 3.25–3.10 (m), 3.07–2.87 (m), 2.84 (s), 2.81–2.59 (m), 2.55 (s), 2.01–1.91 (m), 1.89–1.80 (m), 1.78–1.66 (m), 1.56–1.49 (m).

Intermediario 49

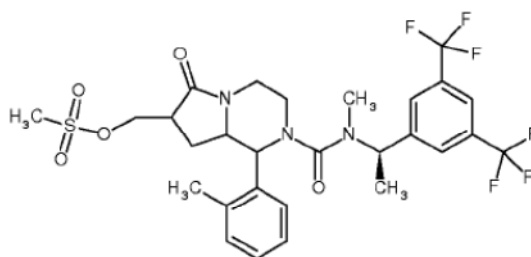
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica 2, configuración ANTI en C1-C8a)



Se agregó NaBH₄ (28 mg, 0.74 mmol), a una solución enfriada con hielo del Intermediario 37 (110 mg, 0.84 mmol) en MeOH (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min, luego se agregó solución saturada acuosa de NH₄Cl (5 mL), MeOH se evaporó y la solución acuosa se extrajo varias veces con DCM. DCM se filtró a través de un separador de fases y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó en cartucho de SP1 – SiO₂ 10g, DCM a DCM/MeOH 85: 15 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg). UPLC-MS, Rt=1.05, m/z (ES+): 602.1 [M+H]⁺.

Intermediario 50

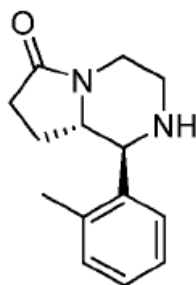
Metanosulfonato de (2-[[[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil](metil)carbamoil]-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-il]metilo (mezcla diastereoisomérica, configuración ANTI en C1-C8a)



A una solución enfriada a -5°C de Intermediario 47 (2.07 g, 3.71 mmol) y TEA (1.034 mL, 7.42 mmol) en DCM seco (45 mL) **se agregó gota a gota** una solución de cloruro de mesilo (0.32 mL, 4.08 mmol) en DCM seco (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 30 min, luego se lavó con solución saturada de HCl 0.5 N. (3x35 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido (2.3 g). UPLC-MS, Rt=1.23 y 1.25, m/z (ES+): 636.0 [M+H]⁺.

Intermediario 51

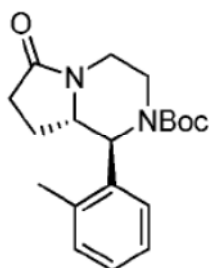
(1S,8aS)-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona



El Intermediario 51 se obtuvo (sólido blanco, 16.6 g) por separación SFC del Intermediario 24. Rt= 5.89 min (HPLC quiral, Chiralpak AS-H columna (15 x 0.46 cm), 3 μ , Fase móvil: Etanol/Dietilamina 100/0.1 v/v, Tasa de flujo: 0.6 mL/min. Detección: DAD a 220 nm).

5 Intermediario 52

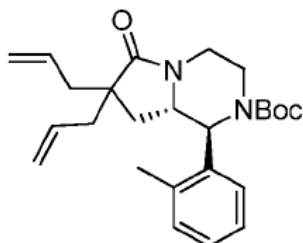
6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de (1S,8aS)-tert-butilo



- 10 A una solución de Intermediario 51 (6 g, 26 mmol) en DCM (50 mL) se agregó TEA (5.3 g, 52 mmol), DMAP (317 mg, 2.6 mmol) y **Boc**₂O (8.6 g, 39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche y se detuvo con agua. La mezcla resultante se lavó con agua (2x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre **Na**₂**SO**₄ anhidro y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (7 g, rendimiento: 81%); m/z (ES⁺): 331 [M+H]⁺.

Intermediario 53

- 15 7,7-dialil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de (1S,8aS)-tert-butilo



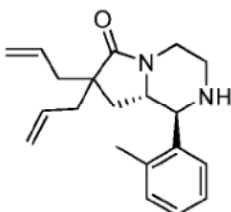
- 20 A una solución de Intermediario 52 (2.2 g, 6.7 mmol) en THF anhidro (100 mL) bajo atmósfera de **N**₂, se agregó LiHMDS (1 M en THF, 21 mL) a -78 °C. La reacción se agitó durante 15 min, seguido por adición de DMPU (2.7 g, 21 mmol) y bromuro de alilo (1.8 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar hasta -30 °C, y luego se agitó a esta temperatura durante otras 2 h. Después de la detención con agua a -78 °C y la mezcla se extrajo entonces con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre **Na**₂**SO**₄

anhidro y luego se concentraron en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=2/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (2.3 g, rendimiento: 84%); m/z (ES+): 411 [M+H]⁺.

Intermediario 54

(1*S*,8*aS*)-7,7-dialil-1-*o*-toluilhexahidropirrololo[1,2-*a*]pirazin-6(7*H*)-ona

5

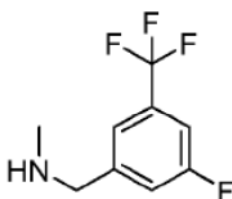


10 A una solución de Intermediario 53 (2.3 g, 5.6 mmol) en DCM (60 mL) se agregó TFA (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se neutralizó con solución acuosa de NaOH 1 M hasta pH=8. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre **Na₂SO₄** anhidro, y luego se concentraron en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.4 g, rendimiento: 83%); m/z (ES+): 311 [M+H]⁺.

Intermediario 55

1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-*N*-metilmetanamina

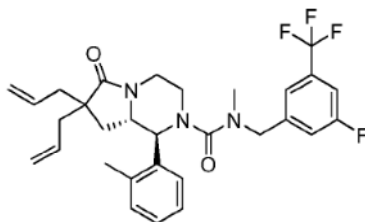
15



15 A una solución de 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (257 mg, 1 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó metanamina en MeOH (5 mL). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 90%); m/z (ES+): 222 [M+H]⁺.

20 Intermediario 56

(1*S*,8*aS*)-7,7-dialil-*N*-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrololo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida

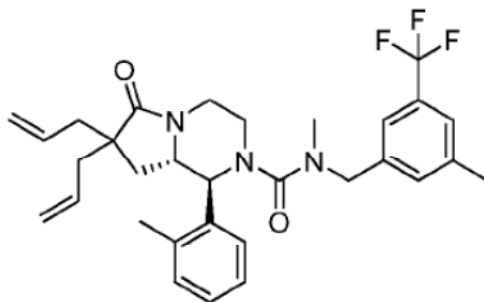


25 A una solución de trifosgeno (24 mg, 0.08 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (50 mg, 0.16 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-*N*-metilmetanamina (50 mg, 0.24 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (49 mg, 0.48 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla

resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 23%); m/z (ES+): 544 [M+H]⁺.

Intermediario 57

- 5 (1S,8aS)-7,7-dialil-N-metil-N-(3-metil-5-(trifluorometil)bencil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

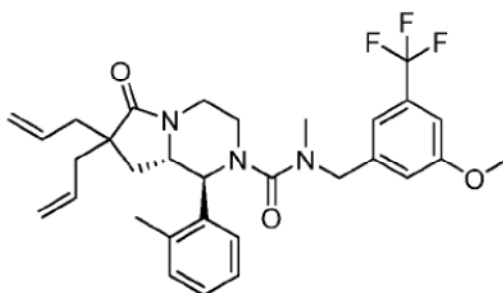


- 10 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA 49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de N-metil-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)metanamina (97 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (49 mg, 0.48 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre **Na₂SO₄** anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 74.3%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 540 [M+H]⁺.

Intermediario 58

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-(3-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)carboxamida

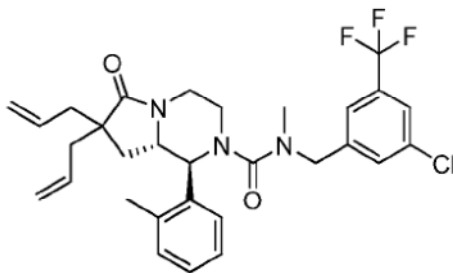
20



- 25 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de 1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-N-metilmetanamina (105 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (49 mg, 0.48 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre **Na₂SO₄** anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 73%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 556 [M+H]⁺.

30 Intermediario 59

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)carboxamida

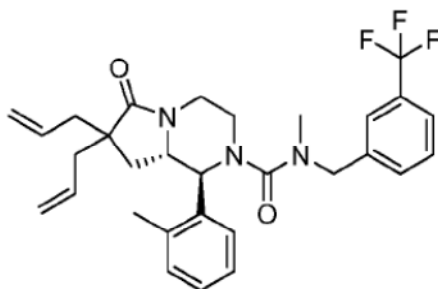


5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de 1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metilmetanamina (107 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (49 mg, 0.48 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre **Na₂SO₄** anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (123 mg, rendimiento: 68%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 560 [M+H]⁺.

10

Intermediario 60

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-(3-(trifluorometil)encil)hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



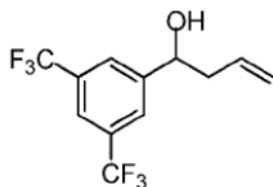
15

20 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de N-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)metanamina (91 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (49 mg, 0.48 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 59%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 526 [M+H]⁺.

20

Intermediario 61

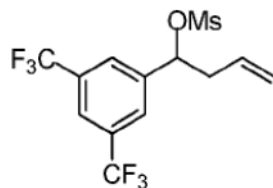
25 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-ol



- 5 A una solución de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (10 g, 41 mmol) en THF (100 mL) **se agregó gota a gota** bromuro de alilmagnesio (50 mL, 1 M en THF, 50 mmol) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se vertió en solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (800 mg, rendimiento: 7%).

Intermediario 62

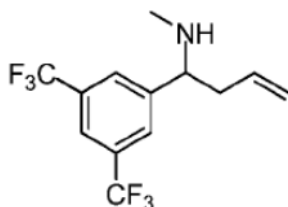
Metanosulfonato de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)but-3-enilo



- 10 A una solución de Intermediario 61 (0.8 g, 2.8 mmol) y TEA (0.75 g, 7.4 mmol) en DCM (10 mL) se agregó MsCl (0.32 g, 2.8 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se vertió en agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EA=10/1 to 3/1) para dar el compuesto del título (691 mg, rendimiento: 68%).

15 Intermediario 63

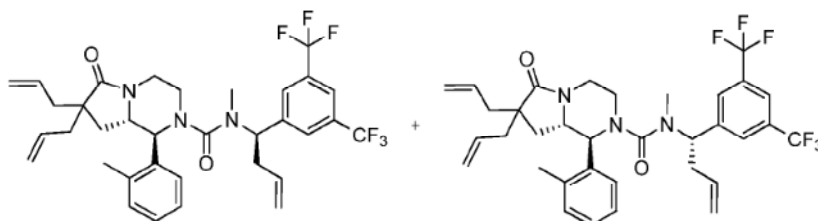
1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metilbut-3-en-1-amina



- 20 A una solución de Intermediario 62 (691 mg, 1.9 mmol) en THF (10 mL) se agregó MeNH_2 (3 mL, 1 M en THF, 3 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en agua, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=10/1) para dar el compuesto del título (575 mg, rendimiento: 100%); m/z (ES⁺): 298 [M+H]⁺.

Intermediario 64 y 65

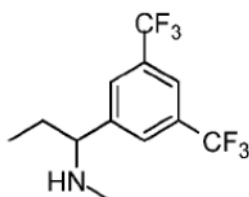
- 25 (1S,8aS)-7,7-dialil-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)but-3-enil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de Intermediario 63 (144 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (49 mg, 0.48 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre **Na₂SO₄** anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el Intermediario 64 (30 mg, rendimiento: 15%) y el Intermediario 65 (30 mg, rendimiento: 15%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 634 [M+H]⁺.

Intermediario 66

10 (1S,8aS)-7,7-dialil-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)but-3-enil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

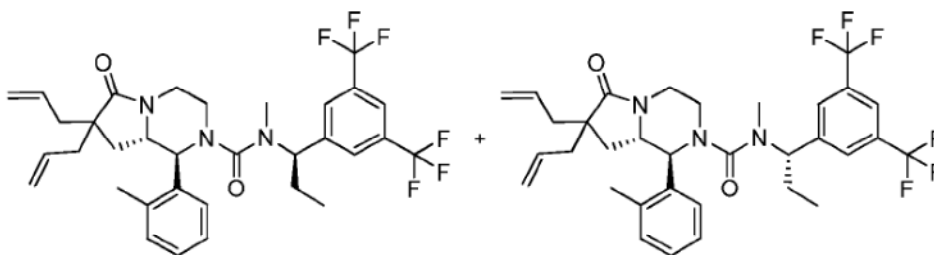


15 Una solución de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (2 g, 7.4 mmol) en MeNH₂/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N₂ se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se concentró en alto vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL), se lavó con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre **Na₂SO₄** anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en THF (15 mL) seguido por adición de NaBH₄ (400 mg, 10.6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó EtOAc (20 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el Intermediario 66 (750 mg, rendimiento: 49%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 286 [M+H]⁺.

20

Intermediario 67 y 68

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



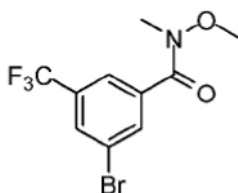
25 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de Intermediario 66 (144 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (49 mg, 0.48 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre **Na₂SO₄** anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el Intermediario 67 (50 mg, rendimiento: 25%) y el Intermediario 68 (50 mg, rendimiento: 25%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 622 [M+H]⁺.

30

Intermediario 69

3-bromo-N-metoxi-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida

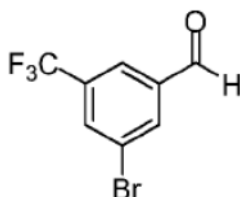
35



- 5 A una solución de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (50 g, 186 mmol) en DCM (500 mL) a 0 °C, se agregó cloruro de oxalilo (30.7 g, 242 mmol) con cantidad catalítica de DMF (0.5 mL). Después de agitar durante 30 min la mezcla de reacción se concentró. A una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (23.5 g, 242 mmol) en DCM (300 mL) a 0 °C se agregó TEA (51 g, 500 mol). Luego se agregó lentamente una solución de cloruro de ácido en DCM (300 mL). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) con agitación vigorosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=20/1 to 5/1) para dar el compuesto del título (47 g, rendimiento: 81%); m/z (ES+): 312 [M+H]⁺.

10 Intermediario 70

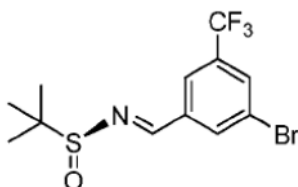
3-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído



- 15 A una solución de Intermediario 69 (47 g, 150 mmol) en THF (400 mL), se agregó DIBAL-H (120 mL, 1.5 M en tolueno, 180 mmol) a -40 °C. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) con agitación vigorosa. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y luego se concentraron. El producto crudo se usó directamente sin purificación adicional.

20 Intermediario 71

(S)-N-(3-bromo-5-(trifluorometil)enciliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida



- 25 A una solución de Intermediario 70 (43 g, 169 mmol) en THF (400 mL) se agregó (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (22 g, 180 mmol) y Ti(O-iPr)₄ (62 g, 220 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 6 h a temperatura ambiente, la Mezcla de reacción se vertió en una suspensión de tierra de diatomeas en agua (200 mL) con agitación vigorosa. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (50 mL), se secaron mediante MgSO₄ anhidro y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (40 g, rendimiento: 66%); m/z (ES+): 356 [M+H]⁺.

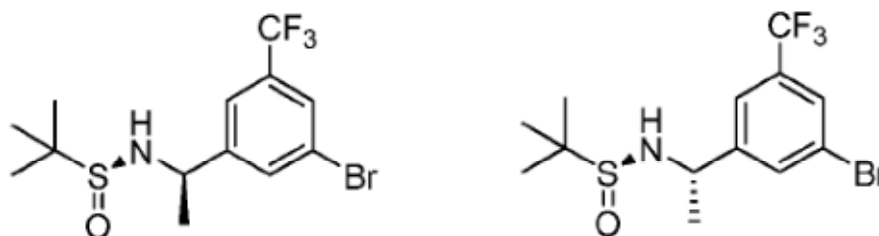
30

Intermediario 72 y 63

(S)-N-((R)-1-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida,

(S)-N-((S)-1-(3-bromo-5-

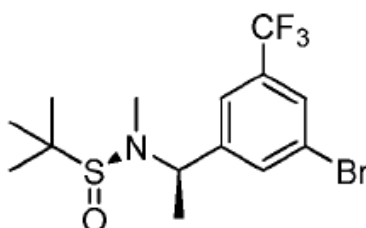
(trifluorometil) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



- 5 A una solución de Intermediario 70 (8 g, 22.5 mmol) en DCM (100 mL), se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (45 mL, 1M en THF, 45 mmol) a -40°C . Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (2 x 100 mL), **se secaron mediante** MgSO_4 anhidro y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=10/1 a 1/1) para dar el Intermediario 72 ($R_f=0.30$, PE/EtOAc=2/1) con (R)-Me (6.1 g, rendimiento: 73%) y el Intermediario 73 ($R_f=0.35$, PE/EtOAc=2/1) con (S)-Me (1.2 g, rendimiento: 14%). m/z (ES+); 372 [M+H]+.

Intermediario 74

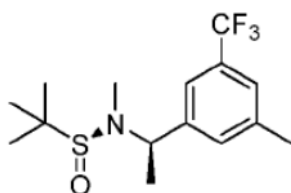
(S)-N-((R)-1-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida



- 15 A una solución de Intermediario 72 (6.1 g, 16.4 mmol) en THF (60 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó LHMDS (32 mL, 1 M en THF, 32 mmol) a -60°C . La reacción se agitó durante 15 min seguido por adición de MeI (4.5 g, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante otra 1 h y se detuvo con agua a 0°C . La mezcla resultante se extrajo entonces con EtOAc (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre** Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (5.1 g, rendimiento: 80%); m/z (ES+); 386 [M+H]+.

Intermediario 75

(S)-N,2-dimetil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida



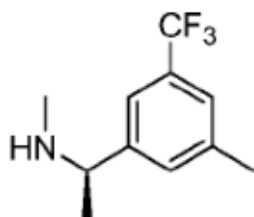
- 25 Una mezcla del Intermediario 74 (1 g, 2.6 mmol), trimetilboroxina (328 mg, 2.6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 mg, 0.26 mmol) y Cs_2CO_3 (1.7 g, 5.2 mmol) en DMF (12 mL) bajo atmósfera de N_2 se sometió a microondas a 110°C durante 75 min. La reacción se vertió en agua (15 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (591 mg, rendimiento: 71%); m/z (ES+): 322 [M+H]⁺.

Intermediario 76

(R)-N-metil-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanamina

5

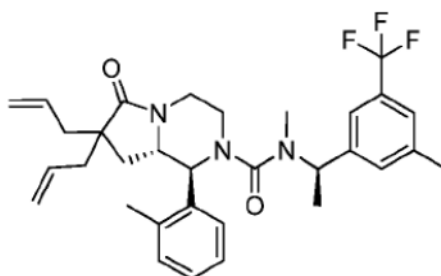


Una solución de Intermediario 74 (500 mg, 1.6 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) se agitó durante 15 min bajo atmósfera de N_2 . La reacción fue neutralizada con NaOH 1 M hasta pH=10–11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron** para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 86%). m/z (ES+): 218 [M+H]⁺.

10

Intermediario 77

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



15

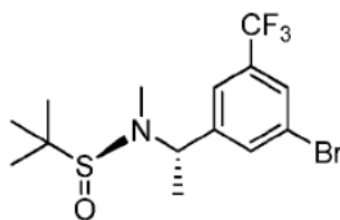
A una solución de trifosgeno (129 mg, 0.4 mmol) en EtOAc (5 mL) a 0 °C se agregó una solución de Intermediario 54 (300 mg, 1 mmol), DMAP (11 mg, 0.01 mmol) y TEA (293 mg, 2.9 mmol) en EtOAc (15 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-N-metil-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanamina (273 mg, 1.26 mmol) en EtOAc (10 mL) y TEA (293 mg, 2.9 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 X 30 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de HCl 1 M y luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron en alto vacío.** El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (209 mg, rendimiento: 39%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 554 [M+H]⁺.

20

Intermediario 78

(S)-N-((S)-1-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfonamida

25

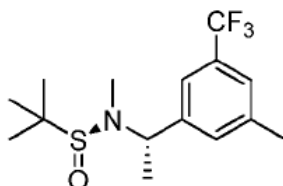


5 A una solución de Intermediario 73 (1.2 g, 3.2 mmol) en THF (60 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó LHMDS (6.4 mL, 1 M en THF, 6.4 mmol) a -60°C . La reacción se agitó durante 15 min y seguido por adición de Mel (0.69 g, 4.8 mmol) **luego se agito a temperatura ambiente** durante otra 1 h. La reacción se detuvo con agua a 0°C y luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron** sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.1 g, rendimiento: 89%); m/z (ES+): 386 [M+H]⁺.

Intermediario 79

(S)-N,2-dimetil-N-((s)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida

10

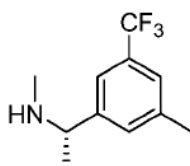


15 Una mezcla del Intermediario 78 (500 mg, 1.29 mmol), trimetilboroxina (328 mg, 2.6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (142 mg, 0.129 mmol) y Cs_2CO_3 (844 mg, 2.59 mmol) en DMF (12 mL) bajo atmósfera de N_2 se sometió a microondas a 110°C durante 75 min. La reacción se vertió en agua (15 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron** sobre Na_2SO_4 anhidro **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (380 mg, rendimiento: 91%); m/z (ES+): 322 [M+H]⁺.

Intermediario 80

(R)-N-metil-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanamina

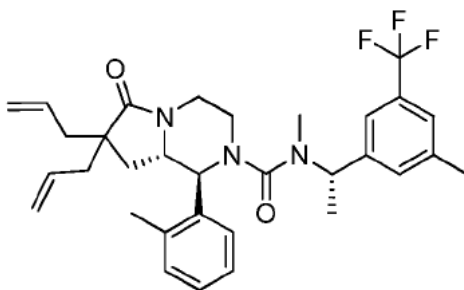
20



25 Una solución de Intermediario 79 (380 mg, 1.18 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) se agitó durante 15 min bajo atmósfera de N_2 . La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M (15 mL) hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante Na_2SO_4 anhidro y se concentraron** para dar el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 70.3%); m/z (ES+): 218 [M+H]⁺.

Intermediario 81

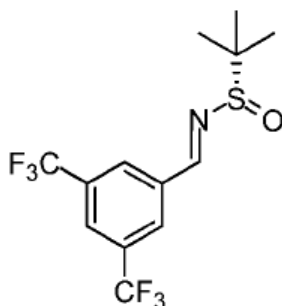
(1S,8aS)-7,7-dialil-N-metil-N-((S)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó una solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-N-metil-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanamina (105 mg, 0.48 mmol) y TEA (97 mg, 0.963 mmol) en EtOAc (2 mL). La reacción se agitó durante 48 h a 50 °C y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 56.3%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 554 [M+H]⁺.

10 Intermediario 82

(S)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida

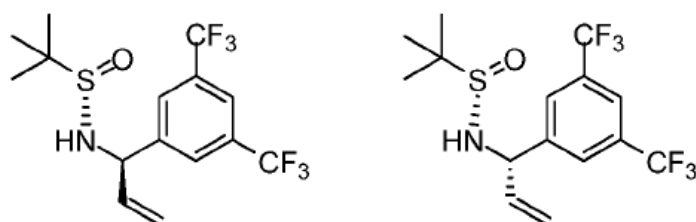


15 A una mezcla de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (5 g, 20.7 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3 g, 24.8 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C, **se agregó gota a gota** $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (5.9 g, 24.8 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Después de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) con agitación vigorosa. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (2 x 150 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (80 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (6 g, rendimiento: 84%); m/z (ES+): 346 [M+H]⁺.

20

Intermediario 83 y 84

(S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)alil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (S)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)alil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



25

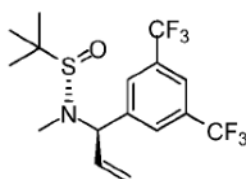
A una solución de Intermediario 82 (6 g, 17.4mmol) en DCM (100 mL) se **agregó gota a gota** bromuro de vinilmagnesio (21 mL, 1 M en THF, 21 mmol) a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada acuosa de NH_4Cl . La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL).

- 5 **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el (R)-Alil-Intermediario 83 (2.6 g, rendimiento: 40%) y (S)-Alil-Intermediario 84 (1.4 g, rendimiento: 21%); m/z (ES+): 374 [M+H]⁺.

Intermediario 85

(S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)alil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida

10

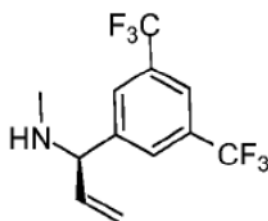


A una solución de Intermediario 83 (2.6 g, 7 mmol) en THF (60 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó gota a gota LiHMDS (10.5 mL, 1 M en THF, 10.5 mmol) a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante 30 min a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido por adición de Mel (1.5 g, 10.5 mmol). La reacción se agitó entonces durante otras 3 h a temperatura ambiente y se detuvo con agua a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (900 mg, rendimiento: 30%); m/z (ES+): 388 [M+H]⁺.

15

Intermediario 86

- 20 (R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina



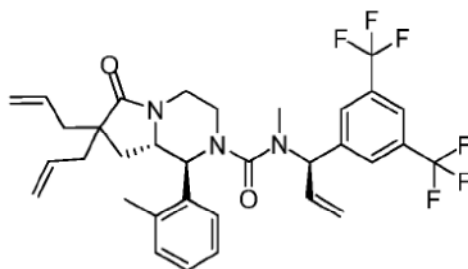
Una solución de Intermediario 85 (900 mg, 2.3 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agitó durante 15 min. La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M (15 mL) hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro **y se concentró** para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 76%); m/z (ES+): 284 [M+H]⁺.

25

Intermediario 87

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)alil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

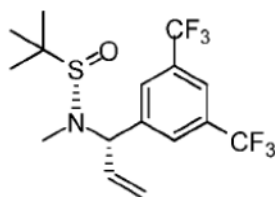
30



5 A una solución de trifosgeno (95 mg, 0.33 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (200 mg, 0.65 mmol), DMAP (8 mg, 0.065 mmol) y TEA (200 mg, 1.95 mmol) en EtOAc (5 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina (220 mg, 0.78 mmol) en EtOAc (5 mL) y TEA (200 mg, 1.95 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 25%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 620 [M+H]⁺.

10 Intermediario 88

(S)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)alil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida

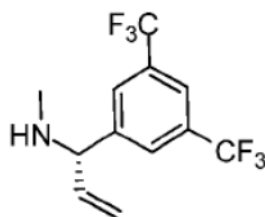


15 A una solución de Intermediario 84 (1.4 g, 3.8 mmol) en THF (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó gota a gota LiHMDS (4.5 mL, 1 M en THF, 4.5 mmol) a -60 °C. La reacción se agitó durante 30 min a -60 °C seguido por adición de MeI (0.5 g, 7.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h y se detuvo con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (726 mg, rendimiento: 50%); m/z (ES+): 388 [M+H]⁺.

20

Intermediario 89

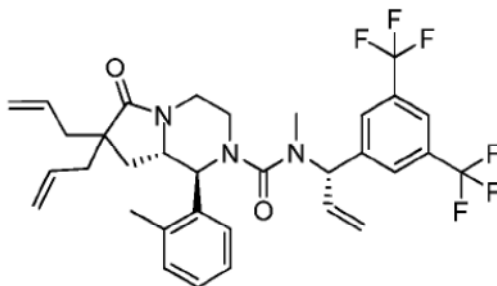
(S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina



25 Una solución de Intermediario 88 (726 mg, 1.9 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) se agitó durante 15 min bajo atmósfera de N_2 . La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M (15 mL) hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). **La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó mediante Na_2SO_4 , y luego se concentró** para dar el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 74%); m/z (ES+): 284 [M+H]⁺.

Intermediario 90

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)alil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



5

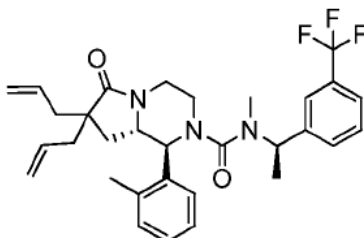
A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina (136 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre **Na₂SO₄** anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (70 mg, rendimiento: 34%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 620 [M+H]⁺.

10

Intermediario 81

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

15

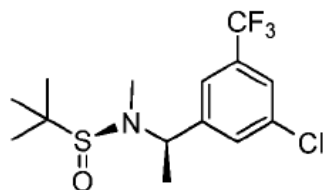


20

A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de Metil-[1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina (100 mg, 0.49 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, se secó sobre **Na₂SO₄** anhidro y luego se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (82 mg, rendimiento: 41%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 540 [M+H]⁺.

25 Intermediario 92

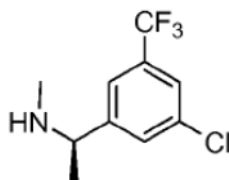
(S)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfonamida



- 5 A una solución de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-propano-2-sulfonamida (1.5 g, 4.6 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó gota a gota LHMDs (9.2 mL, 1 M en THF, 9.2 mmol) a $-60^\circ C$. La reacción se agitó durante 30 min a $-60^\circ C$, seguido por adición de MeI (1.04 g, 6.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h y se detuvo con agua a $0^\circ C$. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, rendimiento: 76.5%); m/z (ES+): 342 [M+H]⁺.

Intermediario 93

- 10 (R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina

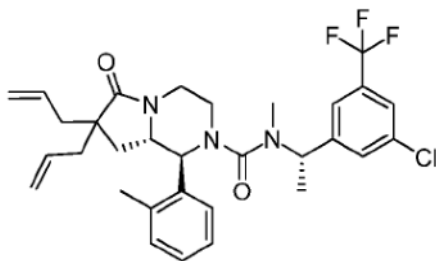


- 15 Una solución de Intermediario 92 (1.2 g, 3.5 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agitó durante 15 min. La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M (15 mL) hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó mediante Na_2SO_4 , y luego se concentró** para dar el compuesto del título (750 mg, rendimiento: 90%); m/z (ES+): 238 [M+H]⁺.

Intermediario 94

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((S)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

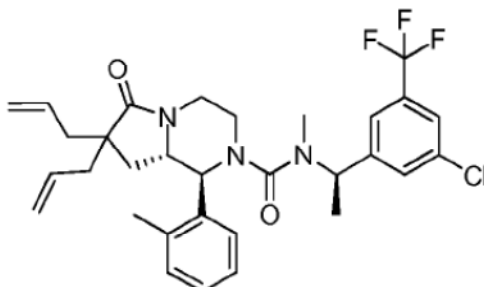
- 20



- 25 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a $0^\circ C$ se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (S)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (114 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a $50^\circ C$ durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento: 27%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 574 [M+H]⁺.

Intermediario 95

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

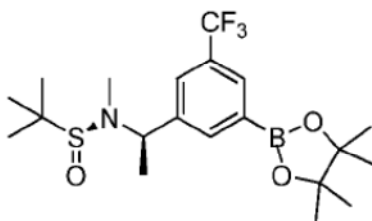


- 5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (100 mg, 0.42 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre**
- 10 **Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (65 mg, rendimiento: 35%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 574 [M+H]⁺.

Intermediario 96

(S)-N,2-dimetil-N-((R)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida

15

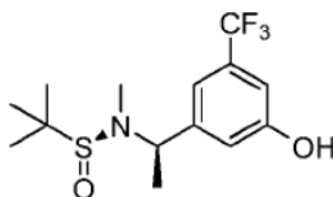


- 20 A una solución de Intermediario 74 (2.1 g, 5.4 mmol), Bis(pinacolato)diboro (1.5 g, 6 mmol), K₂CO₃ (1.38 g, 10 mmol) en 30 mL de THF/H₂O (5: 1) bajo atmósfera de N₂ se agregó Pd(dppf)Cl₂ (0.4 g, 0.5 mmol). La reacción se agitó durante 5 h a 80 °C y se detuvo con agua. El resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre **Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (2 g, rendimiento: 85%); m/z (ES⁺): 434 [M+H]⁺.

Intermediario 97

(S)-N-((R)-1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida

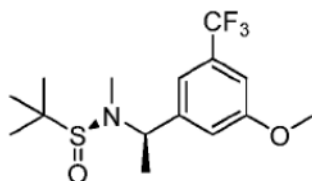
25



- 5 A una solución de Intermediario 96 (500 mg, 1.2 mmol) y NaOH (144 mg, 3.6 mmol) en THF (10 mL), se agregó H_2O_2 (122 mg, 3.6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se detuvo con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 134%); m/z (ES+): 324 [M+H]⁺.

Intermediario 98

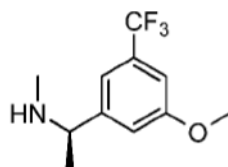
(S)-N-((R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfonamida



- 10 A una solución de Intermediario 97 (500 mg, 1.54 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó K_2CO_3 (414 mg, 2.98 mmol) y MeI (317 mg, 2.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron** para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 96%); m/z (ES+): 338 [M+H]⁺.

15 Intermediario 99

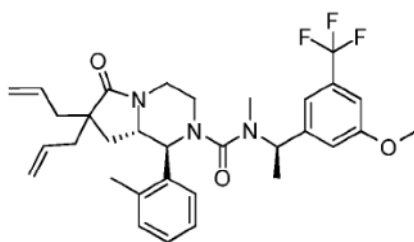
(R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina



- 20 Una solución de Intermediario 98 (500 mg, 1.48 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agitó durante 15 min. La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron mediante Na_2SO_4 anhidro, y luego se concentraron.** El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 87%); m/z (ES+): 234 [M+H]⁺.

Intermediario 100

- 25 (1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

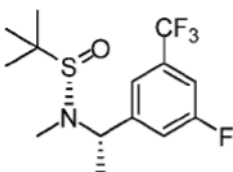


- 30 A una solución de trifosgeno (129 mg, 0.4 mmol) en EtOAc (5 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (300 mg, 1 mmol), DMAP (11 mg, 0.01 mmol) y TEA (293 mg, 2.9 mmol) en EtOAc (15 mL). La mezcla se agitó

5 durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (300 mg, 1.2 mmol) en EtOAc (10 mL) y TEA (293 mg, 2.9 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (450 mg, rendimiento: 66%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 570 [M+H]⁺.

Intermediario 101

(S)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida



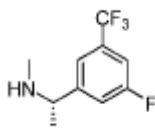
10

15 A una solución de (S)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-propano-2-sulfinamida (350 mg, 1.12 mmol) en THF (10 mL) bajo atmósfera de N₂, se agregó gota a gota LHMDS (2.24 mL, 1 M en THF, 2.24 mmol) a -60 °C. La reacción se agitó durante 30 min a -60 °C seguido por adición de Mel (240 mg, 1.69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h y se detuvo con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro **y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (270 mg, rendimiento: 74%); m/z (ES+): 326 [M+H]⁺.

Intermediario 102

(S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina

20

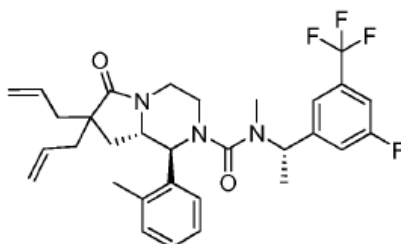


25 Una solución de Intermediario 101 (270 mg, 0.83 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N₂ se agitó durante 15 min. La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron mediante Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentraron** para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 54.5%); m/z (ES+): 222 [M+H]⁺.

Intermediario 103

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

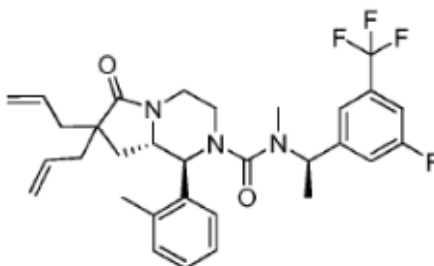
30



- 5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (100 mg, 0.45 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (70 mg, rendimiento: 28%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 558 [M+H]⁺.

Intermediario 104

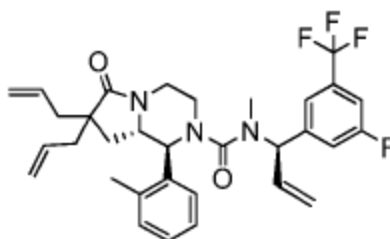
- 10 (1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



- 15 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (100 mg, 0.45 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (71 mg, rendimiento: 29%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 558 [M+H]⁺.

20 Intermediario 105

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)alil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

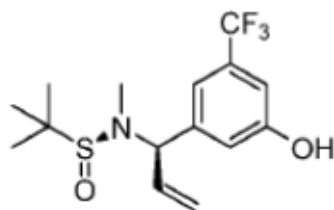


- 25 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina (100 mg, 0.43 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.96 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (84 mg, rendimiento: 42%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 570 [M+H]⁺.

- 30

Intermediario 106

(S)-N-((R)-1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)alil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfonamida

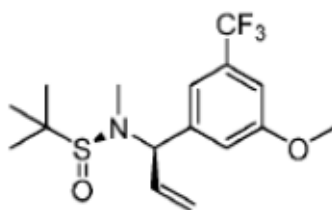


5 A una solución de (S)-N,2-dimetil-N-((R)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)alil)propano-2-sulfonamida (800 mg, 1.8 mmol) y NaOH (144 mg, 3.6 mmol) en THF (10 mL), se agregó H_2O_2 (122 mg, 3.6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, **y luego se concentró** para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 83%); m/z (ES+): 336 [M+H]⁺.

Intermediario 107

(S)-N-((R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)alil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfonamida

10

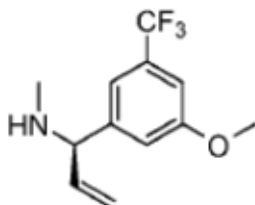


15 A una solución de Intermediario 106 (500 mg, 1.49 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó K_2CO_3 (414 mg, 2.98 mmol) y MeI (317 mg, 2.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 76.9%); m/z (ES+): 350 [M+H]⁺.

Intermediario 108

(R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina

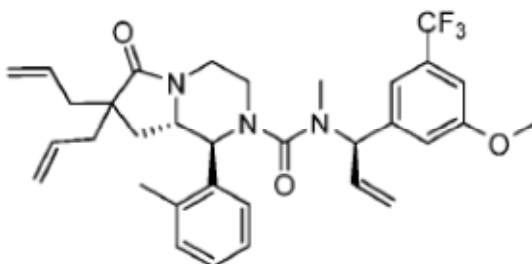
20



25 Una solución de Intermediario 107 (400 mg, 1.15 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agitó durante 15 min. La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (10 mL), **se secaron mediante Na_2SO_4 , y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 71%); m/z (ES+): 246 [M+H]⁺.

Intermediario 109

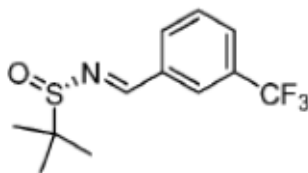
(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)alil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina (104 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento: 32.1%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 582 [M+H]⁺.

10 Intermediario 110

(S)-2-metil-N-(3-(trifluorometil)benciliden)propano-2-sulfonamida

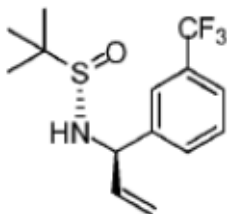


15 A una mezcla de 3-(trifluorometil)benzaldehído (5 g, 28.7 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4.17 g, 34.4 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C, **se agregó gota a gota** Ti(O-*i*Pr)₄ (12 g, 43 mmol) bajo atmósfera de N₂. Después de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) con agitación vigorosa. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se extrajo con DCM (2 x 150 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (100 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (7 g, rendimiento: 88%); m/z (ES⁺): 278 [M+H]⁺.

20

Intermediario 111

(S)-2-metil-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)alil)propano-2-sulfonamida



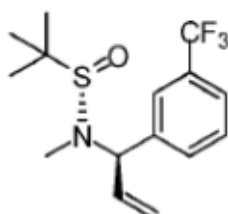
25 A una solución de Intermediario 110 (7 g, 25.2 mmol) en DCM (70 mL) **se agregó gota a gota** bromuro de vinilmagnesio (50.4 mL, 1M en THF, 50.4 mmol) a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se vertió en solución saturada acuosa de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro,

y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (1.7 g, rendimiento: 22%); m/z (ES+): 306 [M+H]⁺.

Intermediario 112

(S)-N,2-dimetil-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)alil)propano-2-sulfonamida

5



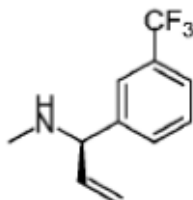
A una solución de Intermediario 111 (1.7 g, 5.6 mmol) en THF (20 mL) bajo atmósfera de **N₂** se agregó LiHMDS (11.2 mL, 1 M en THF, 11.2 mmol) gota a gota a -60 °C. La reacción se agitó durante 30 min a -60 °C seguido por adición de MeI (1.5 g, 10.5 mmol). Después de agitar durante otras 3 h a temperatura ambiente, La reacción se detuvo con agua a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre **Na₂SO₄** anhidro **y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (1.5 g, rendimiento: 84%); m/z (ES+): 320 [M+H]⁺.

10

Intermediario 113

(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina

15

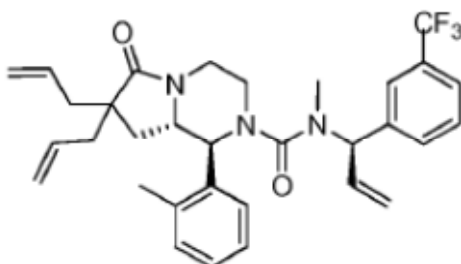


Una solución de Intermediario 112 (1.5 g, 4.7 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de **N₂** se agitó durante 15 min. La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (10 mL), **se secaron mediante Na₂SO₄**, **y luego se concentraron** para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 49%); m/z (ES+): 216 [M+H]⁺.

20

Intermediario 114

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)alil)hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



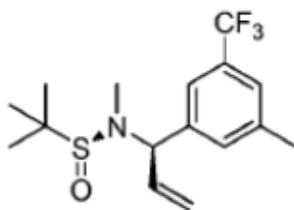
25

- 5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina (104 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento: 28%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 552 [M+H]⁺.

Intermediario 115

(S)-N,2-dimetil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)alil)propano-2-sulfinaida

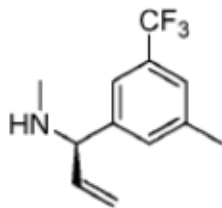
10



- 15 A una solución de (S)-2-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)alil)propano-2-sulfinaida (400 mg, 1.25 mmol) en THF (10 mL) bajo atmósfera de N₂ se agregó gota a gota LiHMDS (1.9 ml, 1 M en THF, 1.9 mmol) a -60 °C. La reacción se agitó durante 30 min a -60 °C seguido por adición de MeI (712 mg, 32 mmol). Después de agitar durante otras 3 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con agua a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 75%); m/z (ES⁺): 334 [M+H]⁺.

Intermediario 116

- 20 (R)-N-metil-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina

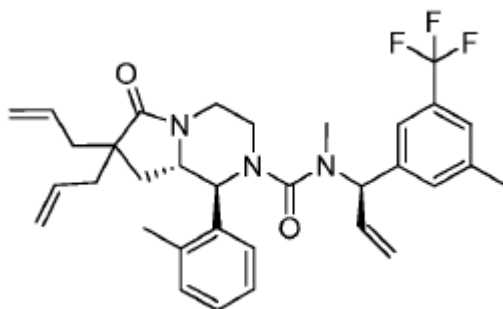


- 25 Una solución de Intermediario 115 (300 mg, 0.9 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N₂ se agitó durante 15 min. La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron mediante Na₂SO₄ y luego se concentraron** para dar el compuesto del título (176 mg, rendimiento: 85%); m/z (ES⁺): 230 [M+H]⁺.

Intermediario 117

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)alil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

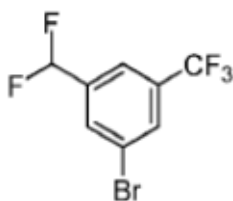
30



5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-N-metil-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (100 mg, 0.44 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (74 mg, rendimiento: 37%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 566 [M+H]⁺.

10 Intermediario 118

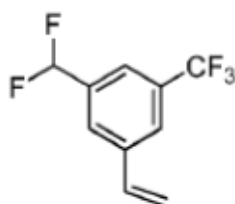
1-bromo-3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)benceno



15 A una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído (5.4 g, 21 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se agregó DAST (4.8 g, 30 mmol). La mezcla se agitó durante 1.5 h y se detuvo con solución saturada acuosa de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=20/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (1.3 g, rendimiento: 22%).

Intermediario 119

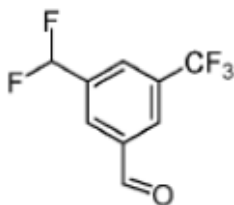
20 1-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-5-vinil benceno



25 Una mezcla del Intermediario 118 (1.3 g, 4.7 mmol), tributil(vinil)estaño (1.9 mg, 5.2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (342 mg, 0.47 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ at 110°C durante 75 min. La reacción se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=20/1 to 5/1) para dar el compuesto del título (800 mg, rendimiento: 80%).

Intermediario 120

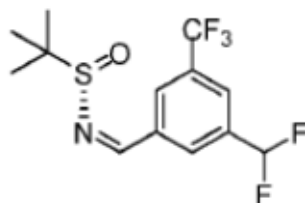
3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)benzaldehído



- 5 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 119 (800 mg, 3.6 mmol) en DCM (30 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de PPh_3 (1 g, 3.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 mL), **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=20/1 to 5/1) para dar el compuesto del título (800 mg, rendimiento: 98%).

Intermediario 121

3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)benzaldehído

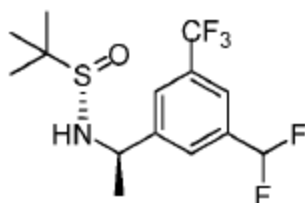


- 15 A una mezcla del Intermediario 120 (800 mg, 3.6 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (480 mg, 4 mmol) en DCM (20 ml) a $0^\circ C$, **se agregó gota a gota** $Ti(O-iPr)_4$ (1.7 g, 6 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Después de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) con agitación vigorosa. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (800 mg, rendimiento: 66%); m/z (ES+): 328 [M+H]+.

Intermediario 122

(S)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

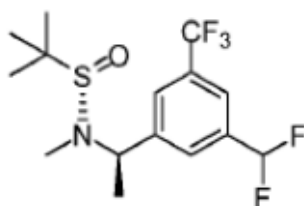
25



- 5 A una solución de Intermediario 121 (800 mg, 2.4 mmol) en DCM (20 mL) **se agregó gota a gota** bromuro de metilmagnesio (3.5 mL, 1 M en THF, 3.5 mmol) a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se vertió en solución saturada acuosa de NH_4Cl . La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (600 mg, rendimiento: 71%); m/z (ES+): 344 [M+H]⁺.

Intermediario 123

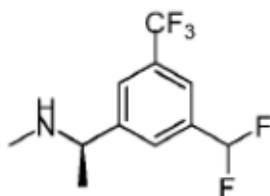
(S)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfonamida



- 10
- 15 A una solución de Intermediario 122 (850 mg, 2.5 mmol) en THF (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó gota a gota LHMDS (5 mL, 1 M en THF, 5 mmol) a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante 30 min a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido por adición de Mel (0.62 ml, 9.9 mmol). Después de agitar durante otras 3 h a temperatura ambiente, La reacción se detuvo con agua a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (620 mg, rendimiento: 73%); m/z (ES+): 358 [M+H]⁺.

Intermediario 124

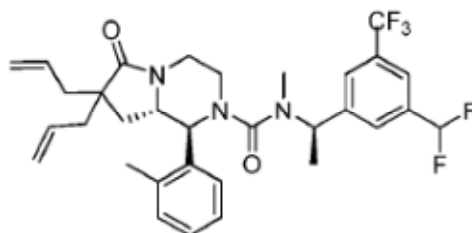
(R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina



- 20
- 25 Una solución de Intermediario 123 (620 mg, 1.7 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó con solución de NaOH 1 M hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, **y luego se concentraron** para dar el compuesto del título (340 mg, rendimiento: 76%); m/z (ES+): 254 [M+H]⁺.

Intermediario 125

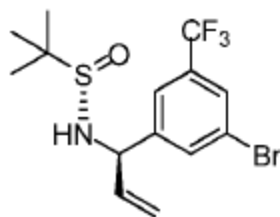
(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (113 mg, 0.42 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (70 mg, rendimiento: 32%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 590 [M+H]⁺.

10 Intermediario 126

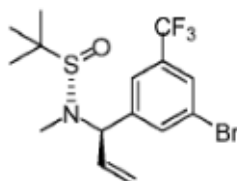
(S)-N-((R)-1-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)alil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



15 A una solución de (S)-N-(3-bromo-5-(trifluorometil)benzidil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (20 g, 56.1 mmol) en DCM (300 mL) **se agregó gota a gota** bromuro de vinilmagnesio (84 mL, 1 M en THF, 84 mmol) a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se vertió en solución acuosa de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (12 g, rendimiento: 56%); m/z (ES⁺): 384 [M+H]⁺.

20 Intermediario 127

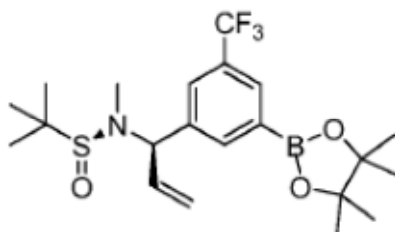
(S)-N-((R)-1-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)alil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida



25 A una solución de Intermediario 126 (12 g, 31.2 mmol) en THF (100 mL) bajo atmósfera de N₂ se agregó gota a gota LHMDS (5 mL, 1 M en THF, 50 mmol) a -60 °C. La reacción se agitó durante 30 min a -60 °C seguido por adición de MeI (670 mg, 46.8 mmol). Después de agitar durante otras 3 h a temperatura ambiente, La reacción se detuvo con agua a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (2 x100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro **y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (7 g, rendimiento: 60%); m/z (ES⁺): 398 [M+H]⁺.

Intermediario 128

(S)-N,2-dimetil-N-((R)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)alil)propano-2-sulfonamida



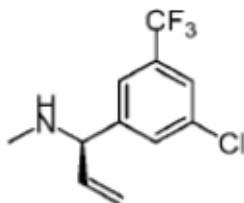
5

A una solución de Intermediario 127 (5 g, 12.5 mmol), Bis(pinacolato)diboro (3.8 g, 15 mmol), K_2CO_3 (3.5 g, 25 mmol) en 60 mL de THF/ H_2O (5: 1) bajo atmósfera de N_2 se agregó Pd(dppf) Cl_2 (1 g, 1.25 mmol). La reacción se agitó durante 5 h a 80 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se detuvo con agua y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (900 mg, rendimiento: 45%); m/z (ES+): 446 [M+H]⁺.

10

Intermediario 129

(R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina



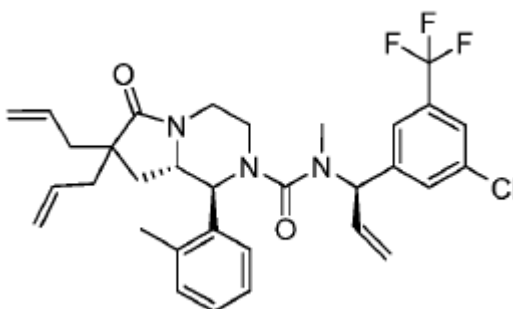
15

A una solución de Intermediario 128 (800 mg, 1.8 mmol) en 30 mL de MeOH/ H_2O (10: 1), se agregó $CuCl_2$ (1.2 g, 9 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 10 h y luego se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 45%); m/z (ES+): 250 [M+H]⁺.

20

Intermediario 130

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)alil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

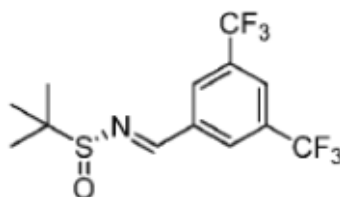


25

- 5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metilprop-2-en-1-amina (100 mg, 0.40 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento: 40%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 586 [M+H]⁺.

Intermediario 131

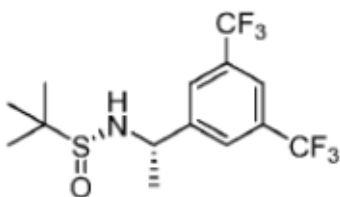
- 10 (R)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida



- 15 A una mezcla de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (5 g, 20.7 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3.3 g, 26.9 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C, **se agregó gota a gota** Ti(O-iPr)₄ (5.9 g, 24.8 mmol) bajo atmósfera de N₂. Después de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) con agitación vigorosa. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se extrajo con DCM (2 x 100 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (100 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (5.5 g, rendimiento: 78%); m/z (ES+): 346 [M+H]⁺.

- 20 Intermediario 132

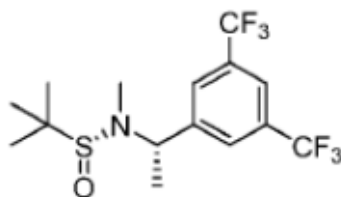
(R)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



- 25 A una solución de Intermediario 131 (5.0 g, 14.5 mmol) en DCM (50 mL) **se agregó gota a gota** bromuro de metilmagnesio (6.3 mL, 3 M en THF, 19 mmol) a -60 °C. Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la reacción se vertió en solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, **y luego se concentraron**. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (3.5 g, rendimiento: 67%); m/z (ES+): 362 [M+H]⁺.

- 30 Intermediario 133

(R)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida

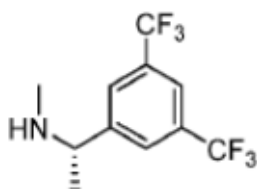


5 A una solución de Intermediario 132 (2.0 g, 5.5 mmol) en THF (30 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó gota a gota LiHMDS (7.2 mL, 1 M en THF, 7.2 mmol) a $-60^\circ C$. La reacción se agitó durante 30 min a $-60^\circ C$ seguido por adición de MeI (1.6 g, 11 mmol). Después de agitar durante otras 3 h a temperatura ambiente, La reacción se detuvo con agua a $0^\circ C$ y luego se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron** bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (1.3 g, rendimiento: 65%); m/z (ES+): 376 [M+H]⁺.

Intermediario 134

(S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina

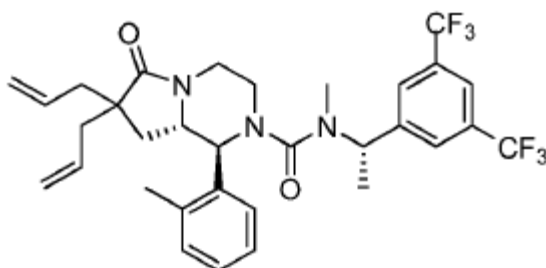
10



15 Una solución de Intermediario 133 (1.3 g, 3.47 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agitó durante 15 min. La reacción fue neutralizada con solución de NaOH 1 M hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera** (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, **y luego se concentraron** para dar el compuesto del título (0.7 g, rendimiento: 75%); m/z (ES+): 272 [M+H]⁺.

Intermediario 135

(1S,8aS)-7,7-dialil-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

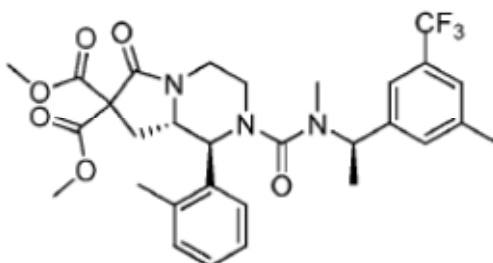


20

25 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a $0^\circ C$ se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (147 mg, 0.54 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a $50^\circ C$ durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 17%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 608 [M+H]⁺.

Intermediario 136

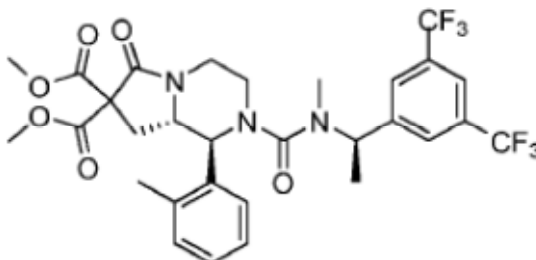
2-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7,7(6H)-dicarboxilato de (1S,8aS)-dimetilo



- 5 A una solución de (1S,8aS)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida (350 mg, 0.74 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó LHMDS (4.43 mL, 1 M en THF, 4.43 mmol) a $-60^\circ C$. La reacción se agitó durante 30 min seguido por adición de carbonoclorhidrato de metilo (174 mg, 1.85 mmol). Después de agitar durante otras 3 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua a $0^\circ C$ y luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron** sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 46%); m/z (ES+): 590 [M+H]⁺.

Intermediario 137

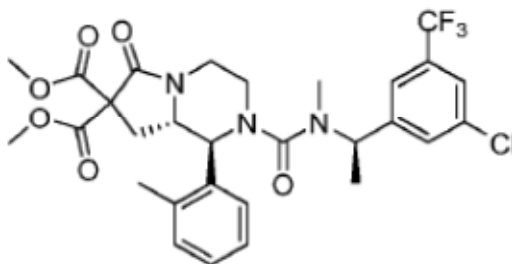
- 15 2-(((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)(metil)carbamoil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7,7(6H)-dicarboxilato de (1S,8aS)-dimetilo



- 20 A una solución de (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida (300 mg, 0.57 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó LiHMDS (2.3 mL, 1 M en THF, 2.3 mmol) a $-60^\circ C$. La reacción se agitó durante 30 min seguido por adición de carbonoclorhidrato de metilo (134 mg, 1.43 mmol). Después de agitar durante otras 3 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua a $0^\circ C$ y luego se extrajo con EA (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron** sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (166 mg, rendimiento: 45.3%); m/z (ES+): 644 [M+H]⁺.

Intermediario 138

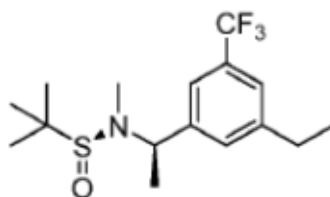
2-(((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)(metil)carbamoil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7,7(6H)-dicarboxilato de (1S,8aS)-dimetilo



5 A una solución de (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida (300 mg, 0.61 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se agregó LiHMDS (2.3 mL, 1 M en THF, 2.3 mmol) a $-60^\circ C$. La reacción se agitó durante 30 min seguido por adición de carbonoclorhidrato de metilo (134 mg, 1.43 mmol). Después de agitar durante otras 3 h a temperatura ambiente, La reacción se detuvo con agua a $0^\circ C$ y luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron en alto vacío.** El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento: 59%); m/z (ES+): 610 [M+H]⁺.

10 Intermediario 139

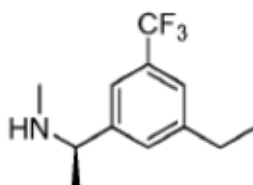
(S)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida



15 Una mezcla de (S)-N-((R)-1-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N,2-dimetil propano-2-sulfinamida (1 g, 2.6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (182 mg, 0.26 mmol) y Et₂Zn (640 mg, 5.2 mmol) en THF (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agitó a $6^\circ C$ durante 16 h. La reacción se vertió en agua (15 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron.** El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (700 mg, rendimiento: 80.3%); m/z (ES+): 336 [M+H]⁺.

20 Intermediario 140

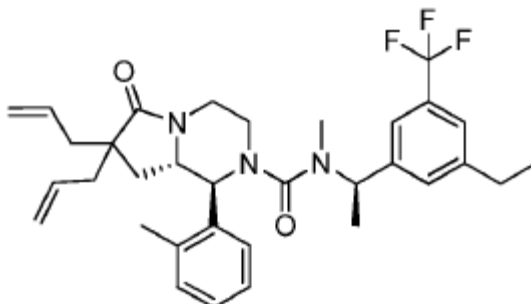
(R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina



25 Una solución de Intermediario 139 (700 mg, 2.09 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó con solución de NaOH 1 M hasta pH= 10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y luego se concentraron** para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 62%); m/z (ES+): 232 [M+H]⁺.

Intermediario 141

(1*S*,8*aS*)-7,7-dialil-*N*-metil-*N*-((*S*)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida

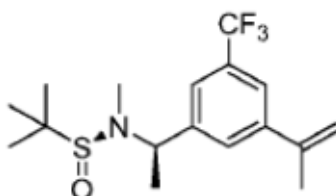


- 5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de Intermediario 54 (100 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (*R*)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)-*N*-metiletanamina (111 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre**
- 10 **Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (78 mg, rendimiento: 43%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES⁺): 568 [M+H]⁺.

Intermediario 142

(*S*)-*N*,2-dimetil-*N*-((*R*)-1-(3-(prop-1-en-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida

15

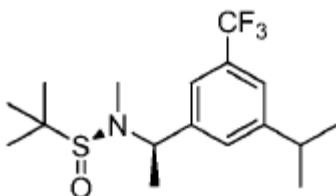


- A una solución de Intermediario 74 (1.8 g, 4.66 mmol) en THF (20 mL) bajo atmósfera de **N₂** se agregó Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.1 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1 g, 6 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 4 h y luego se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL).
- 20 Las capas orgánicas se secaron sobre **Na₂SO₄** anhidro y luego se concentraron en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc= 10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.4 g, rendimiento: 86%); m/z (ES⁺): 348 [M+H]⁺.

Intermediario 143

(*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-*N*,2-dimetilpropano-2-sulfinamida

25

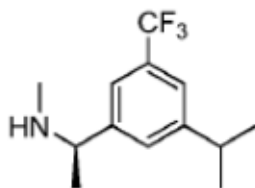


A una solución de Intermediario 142 (1.4 g, 4 mmol) en MeOH (20 mL) bajo atmósfera de **N₂** se agregó Pd/C (0.2 g). La mezcla resultante se purgó con **N₂** dos veces y luego se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 24 h

a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc= 5/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, rendimiento: 85%); m/z (ES+): 350[M+H]⁺.

Intermediario 144

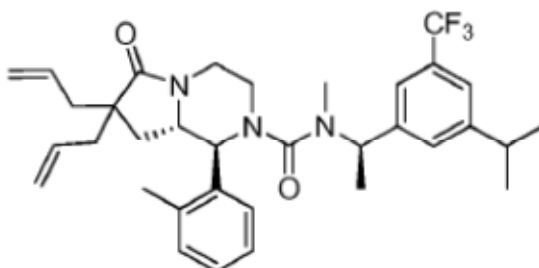
- 5 (R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina



- 10 Una solución de Intermediario 143 (1.2 g, 3.44 mmol) en HCl/MeOH (2 N, 10 mL) se agitó durante 1 h bajo atmósfera de N₂. La reacción fue neutralizada con 1 N NaOH hasta pH=10-11 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron en alto vacío para dar el compuesto del título (0.8 g, rendimiento: 95%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa; m/z (ES+): 246 [M+H]⁺.

Intermediario 145

- 15 (1S,8aS)-7,7-dialil-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

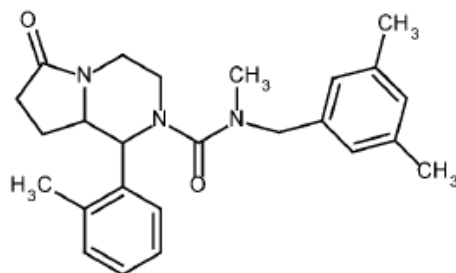


- 20 A una solución de trifosgeno (72 mg, 0.242 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de (1S,8aS)-7,7-dialil-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (150 mg, 0.484 mmol), DMAP (6.2 mg, 0.05 mmol) y TEA (151 mg, 1.5 mmol) en EtOAc (15 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (142 mg, 0.58 mmol) en EtOAc (10 mL) y TEA (151 mg, 1.5 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 36%) como un sólido de color amarillo; m/z (ES+): 582 [M+H]⁺.

Los Compuestos descritos en los ejemplos más adelante se obtuvieron como compuestos amorfos.

Ejemplo 1: Compuesto 1

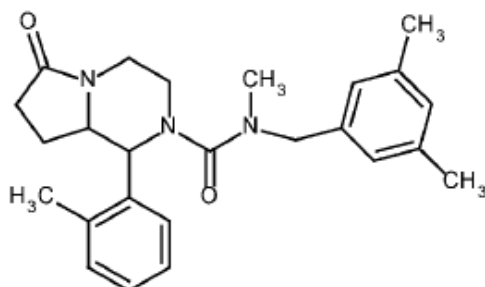
N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxooctahidropirrolo [1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1, estereoquímica ANTI en C1-C8a, **estereoisómero individual desconocido**)



5 **Se disolvió trifosgeno** (27.3 mg, 0.09 mmol) se disolvió en EtOAc (1 mL) a 0 °C. Se agregó una solución de sal de clorhidrato de 1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-6-ona (Intermediario 24, 60 mg, 0.23 mmol) y TEA (110 mL, 0.8 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego se agregó una solución de Intermediario 3 (43.5 mg, 0.32 mmol) y TEA (30 mL) en EtOAc (2 mL). La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. **Se agregó agua (20 mL)** seguido por EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó sobre **Na₂SO₄**, se filtró y evaporó bajo vacío para dar un aceite amarillo (110 mg) que se sometió a HPLC preparativa quiral. Se obtuvieron dos fracciones. Después de la evaporación se obtuvieron dos productos: enantiómero 1 (Compuesto 1) y enantiómero 2 (Compuesto 2, véase partes experimental más adelante). Enantiómero 1 (sólido blanco, 19.4 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5μ, Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min, Detección: DAD a 220 nm. Rt=10.6 min. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.70 (m, J=9.5 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (td, J=12.4, 3.1 Hz, 1H), 2.93 (td, J=12.0, 3.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (d, J=7.6 Hz, 1H).

15 Ejemplo 2: Compuesto 2

N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxooctahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 2, estereoquímica ANTI en C1-C8a, **estereoisómero individual desconocido**)

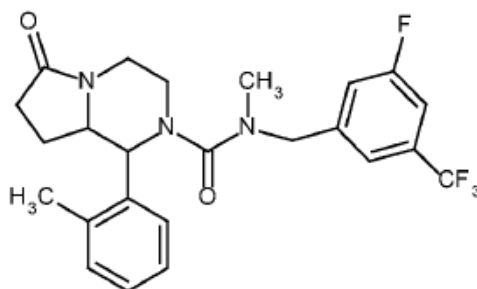


20 Después de la evaporación de la fracción recolectada de HPLC preparativa quiral de la parte experimental descrita más arriba, se obtuvo el compuesto 2 (sólido blanco, 14.8 mg). HPLC quiral, columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm. Rt= 21.5 min. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.70 (m, J=9.5Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (td, J=12.4, 3.1Hz, 1H), 2.93 (td, J=12.0, 3.3Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (d, J=7.6Hz, 1H).

25 Ejemplo 3: Compuesto 3

N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1, estereoquímica ANTI en C1-C8a, **estereoisómero individual desconocido**)

30



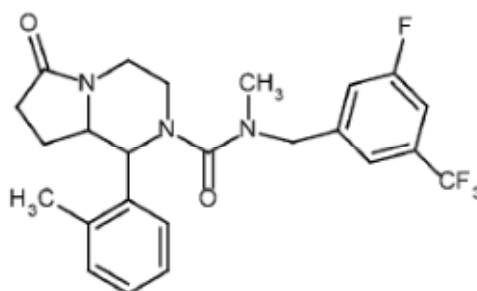
5 **Se disolvió trifosgeno** (27.3 mg, 0.09 mmol) en EtOAc (1 mL) a 0 °C. Se agregó una solución de sal de clorhidrato de 1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-6-ona (Intermediario 24, 60 mg, 0.23 mmol) y TEA (110 mL, 0.8 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego se agregó una solución de {[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}(metil)amina (intermediario 4, 66.3 mg, 0.32 mmol) y TEA (30 mL) en EtOAc (2 mL). La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. **Se agregó agua (20 mL)** seguido por EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó sobre **Na₂SO₄**, se filtró y evaporó in vacuo para dar un aceite amarillo (130 mg) que se sometió a HPLC preparativa quiral. Se obtuvieron dos fracciones. Después de la evaporación se obtuvieron dos productos: enantiómero 1 (Compuesto 3) y enantiómero 2 (Compuesto 4, véase partes experimental más adelante).

10 Compuesto 3: espuma blanca, 33.8 mg. HPLC quiral, columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ , Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min; Detección: DAD a 220 nm. Rt=12.8 min. m/z (ES+): 464.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.66 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.23 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.18 (dt, J=13.0, 2.7Hz, 1H), 4.08 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.73 (dt, J=9.7, 7.4Hz, 1H), 3.35 (dt, J=12.2, 2.8Hz, 1H), 3.14 (td, J=12.5, 2.7Hz, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.70 (m, 1H).

15

Ejemplo 4: Compuesto 4

N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 2, estereoquímica ANTI en C1-C8a, **estereoisómero individual desconocido**)

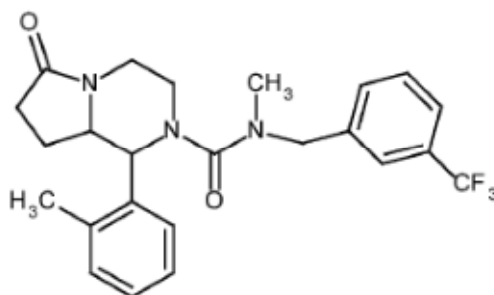


20 Después de la evaporación de la fracción recolectada de HPLC preparativa quiral de la parte experimental descrita más arriba, se obtuvo el compuesto 4 (espuma blanca, 34.8 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm. Rt=15.8 min. m/z (ES+): 464.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.66 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.23 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.18 (dt, J=13.0, 2.7Hz, 1H), 4.08 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.73 (dt, J=9.7, 7.4Hz, 1H), 3.35 (dt, J=12.2, 2.8Hz, 1H), 3.14 (td, J=12.5, 2.7Hz, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.70 (m, 1H).

25

Ejemplo 5: Compuesto 5

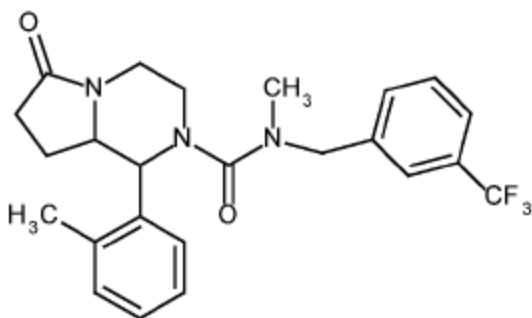
30 N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-Octahidro pirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1, estereoquímica ANTI en C1-C8a, **estereoisómero individual desconocido**)



- 5 **Se disolvió trifosgeno** (27.3 mg, 0.09 mmol) se disolvió en ETOAc (1 mL) a 0 °C. Se agregó una solución de sal de clorhidrato de 1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-6-ona (Intermediario 24, 60 mg, 0.23 mmol) y TEA (110 mL, 0.8 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.5h, luego se agregó una solución de metil(3-(trifluorometil)fenil)metil)amina (Intermediario 2, 60 mg, 0.32 mmol) y TEA (30 mL) en EtOAc (2 mL). La mezcla de reacción se agitó 2h a temperatura ambiente. **Se agregó agua (20 mL)** seguido por EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó sobre **Na₂SO₄**, se filtró y evaporó bajo vacío para dar un aceite amarillo (130 mg) que se sometió a HPLC preparativa quiral. Se obtuvieron dos fracciones. Después de la evaporación se obtuvieron dos productos: enantiómero 1 (Compuesto 5) y enantiómero 2 (Compuesto 6, véase partes experimental más adelante).
- 10 Compuesto 5 (sólido blanco, 26 mg): HPLC quiral, columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5μ, Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min; Detección: DAD a 220 nm. Rt=17.9 min. m/z (ES+): 446.2 [M+H]⁺ ¹H RMN (500 MHz, **CDCl₃**) δ ppm 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (m, 6H), 6.88 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.60 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.17 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.08 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.34 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.69 (m, 1H).

15 Ejemplo 6: Compuesto 6

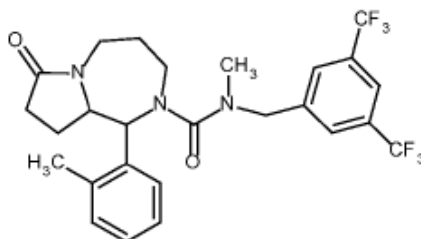
N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-3-(trifluorometil)fenilmetil)-Octahidro pirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 2, estereoquímica ANTI en C1-C8a, **estereoisómero individual desconocido**)



- 20 Después de la evaporación de la fracción recolectada de HPLC preparativa quiral de la parte experimental descrita más arriba, se obtuvo el Compuesto 6 (sólido blanco, 33 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm. Rt=23.6 min. m/z (ES+): 446.2 [M+H]⁺ ¹H RMN (500 MHz, **CDCl₃**) δ ppm 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (m, 6H), 6.88 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.60 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.17 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.08 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.34 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.69 (m, 1H).
- 25

Ejemplo 7: Compuesto 7

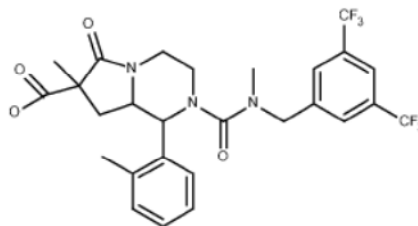
N-3,5-bis(trifluorometil)fenilmetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-oxo-octa hidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxamida (mezcla diastereomérica)



5 **Se disolvió trifosgeno** (12 mg) se disolvió en EtOAc (0.5 mL) a 0°C. Se agregó una solución de 1-(2-metilfenil)-octahidro-1Hpirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-7-ona (Intermediario 8, 20 mg, 0.08 mmol) y TEA (15 mL, 0.11 mmol) en EtOAc (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h, luego se agregó una solución de {[3,5-bis(trifluorometil)fenil] metil}(metil)amina (Intermediario 18, 29 mg, 0.1 mmol) y TEA (15 mL, 0.11 mmol) en EtOAc (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó 4h a temperatura ambiente. Se agregaron NaOH 1M EtOAc. La capa orgánica se secó sobre **Na₂SO₄**, se filtró y evaporó bajo vacío para dar un aceite amarillo que se purificó en cartucho de KP-Sil Biotage (CH/EtOAc y luego DCM/MeOH como eluyente). Las fracciones recolectadas se evaporaron para dar un aceite amarillo (11 mg). ¹H RMN (500 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 5.33 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (ddd, *J*=13.7, 8.3, 3.9Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.32 (ddd, *J*=13.9, 7.8, 3.4 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J*=14.9, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.38 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.70 (m, 1H); UPLC-MS: Rt=1.21 min y 1.24 min; m/z (ES⁺): 528.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: Compuesto 8

15 Ácido 2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-7-carboxílico (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



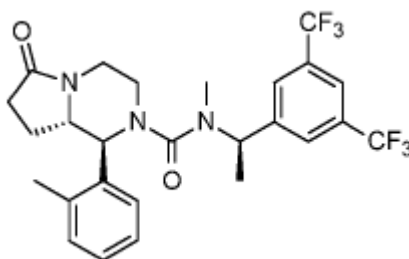
20 **El Intermediario 19** (6 mg, 0.010 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/H₂O/MeO (0.2 mL cada uno) y se agregó LiOH·H₂O (1.2 mg, 0.02 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 2h, luego la solución se concentró y se agregaron DCM y HCl 1M acuoso. Las fases se separaron y la capa orgánica se filtró a través de un separador de fases **y se concentró** para dar el compuesto del título (5.8 mg). ¹H RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 12.86 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.23 (s, 3H). UPLC-MS: Rt= 1.20 min; m/z (ES⁺): 572 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 9: Compuesto 9 y Ejemplo 10: Compuesto 10

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida: 2-

Ejemplo 9: Compuesto 9

30 (1S,8aS)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1, **isómero individual** con configuración ANTI en C1-C8a)

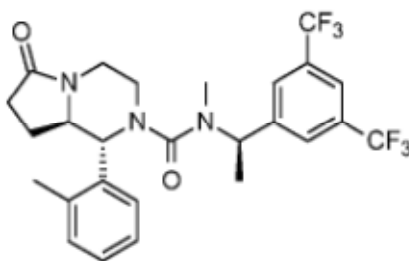


5 **Se disolvió trifosgeno** (204.45 mg, 0.6 mmol) en EtOAc (10 mL), esta solución fue enfriada a 0 °C y se agregó una solución de Intermediario 13 (480 mg, 70% de pureza, 1.46 mmol) y TEA (400 µL, 2.88 mmol) en EtOAc (20 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 2h, luego se agregaron TEA (400 µL, 2.88 mmol) y el Intermediario 1 (554.27 mg, 2.044 mmol) en EtOAc (20 mL) y la mezcla se dejó en agitación durante 3h. Además se agregaron 600 mg del Intermediario 1 en 10 mL de EtOAc y la mezcla se dejó en agitación durante 36h. NaOH 1M se agregó a la mezcla, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre **Na₂SO₄** y se concentró in vacuo para obtener 1.56 g de un producto crudo que se sometió a HPLC preparativa quiral. Se obtuvieron dos fracciones. Después de la evaporación se obtuvieron dos productos: enantiómero 1 y enantiómero 2 (véase partes experimental más adelante). (1S,8aS)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida, (Enantiómero 1): (sólido blanco, 47 mg). columna quiral: Chiralpak AS-H (25 x 0.46 cm), 5µ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 80/20 v/v Tasa de flujo: 0.8 mL/min Detección: DAD a 220 nm, Rt=10.3 min; ¹H RMN (400 MHz, **CDCl₃**) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 5.55 (q, 1H), 4.16 (dt, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.27 (dt, 1H), 3.12 (td, 1H), 2.98 (td, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.41 (d, 3H). Rt=1.24 min; m/z (ES+) 528.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: Compuesto 10

(1R,8aR)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 2, **isómero individual** con configuración ANTI en C1-C8a)

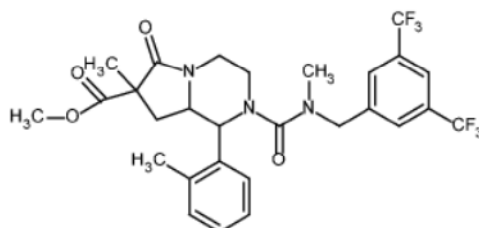
20



25 (1R,8aR)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (Enantiómero 2) (50 mg) se aisló y caracterizó como sigue. HPLC quiral (de la parte experimental descrita más arriba): columna quiral Chiralpak AS-H (25 x 0.46 cm), 5µ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 80/20 v/v Tasa de flujo: 0.8 mL/min Detección: DAD a 220 nm Rt=14.7 min. ¹H RMN (500 MHz, **CDCl₃**) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.24 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 5.59 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.18 (dt, J=12.6, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.69 (dt, J=9.7, 7.4 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.13 (td, J=12.3, 2.9 Hz, 1H), 2.93 (td, J=12.0, 3.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (d, J=7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 11: Compuesto 11

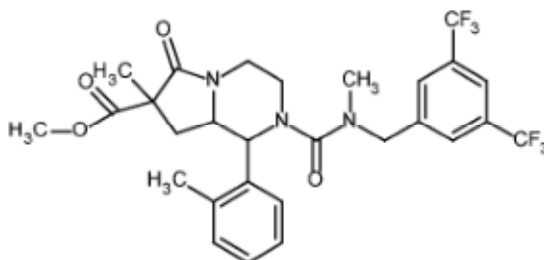
30 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo (mezcla diastereomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



5 Se disolvió trifosgeno (23.44 mg, 0.07 mmol) en EtOAc (1 mL), la solución fue enfriada a 0°C y se agregó una solución de Intermediario 17 (52 mg, 0.172 mmol) y TEA (40 µL, 0.46 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 2h, luego se agregaron TEA (40 µL, 0.46 mmol) y el Intermediario 18 (61.91 mg, 0.240 mmol) en EtOAc (2 mL) y la mezcla se dejó en agitación durante 3h. NaOH 1M se agregó a la mezcla, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1M y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. El material crudo se purificó en SP1 (cartucho de snap-NH, 11 g, CH/EtOAc 9: 1 to 0: 1 como eluyente) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (70 mg). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.13 (dt, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.31 (s, 2H). UPLC-MS: Rt=1.30 min; m/z (ES+): 586 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: Compuesto 12

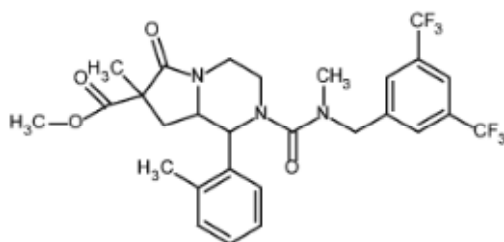
15 2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrollo{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo (enantiómero 1 del diastereoisómero 2, **isómero individual** con configuración ANTI en C1-C8a)



20 **El Compuesto 11** se separó por cromatografía quiral **obteniendo** el compuesto del título (Compuesto 12, 19.5 mg). Columna: Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5µ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 70/30 v/v Tasa de flujo: 0.8 mL/min Detección: DAD a 220 nm; Rt=10.3 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 4.70 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.20 (td, $J=13.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.03 (td, $J=12.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.25 (dd, $J=13.7, 6.6$ Hz, 1H), 1.78 (dd, $J=13.2, 8.1$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H).

Ejemplo 13: Compuesto 13

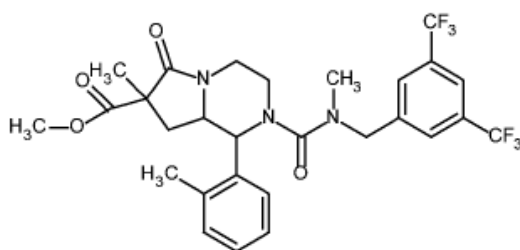
25 2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrollo{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo (enantiómero 2 del diastereoisómero 1, **isómero individual** con configuración ANTI en C1-C8a)



5 **El Compuesto 11** se separó por cromatografía quiral **obteniendo** el compuesto del título (Compuesto 13, 5.8 mg).
 Columna: Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 70/30 v/v Tasa de flujo: 0.8 mL/min
 Detección: DAD a 220 nm; Rt=11.8 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.27 (s, 2H),
 7.17 (s, 2H), 4.69 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=15.9$ Hz, 1), 4.18 (m, 1H), 4.04 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.85 (q, $J=8.3$ Hz,
 1H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.24 (td, $J=10.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=12.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.52 (s, 3H),
 2.33 (dd, $J=13.0, 6.4$ Hz, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.51 (s, 3H).

Ejemplo 14: Compuesto 14

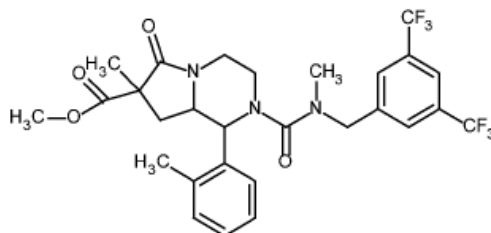
10 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil})(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrollo{ 1,2-
 a}piperazin-7-carboxilato de metilo (enantiómero 2 del diastereoisómero 2, isómero individual con configuración
 ANTI en C1-C8a)



15 **El Compuesto 11** se separó por cromatografía quiral **obteniendo** el compuesto del título (Compuesto 14, 19 mg).
 Columna: Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 70/30 v/v Tasa de flujo: 0.8 mL/min
 Detección: DAD a 220 nm; Rt=26.4 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.25 (m, 2H),
 7.18 (s, 2H), 4.70 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H),
 3.76 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.20 (td, $J=12.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.03 (td, $J=12.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H),
 2.25 (dd, $J=13.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.78 (dd, $J=13.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H).

20 Ejemplo 15: Compuesto 15

2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil})(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrollo{ 1,2-
 a}piperazin-7-carboxilato de metilo (enantiómero 1 del diastereoisómero 1, isómero individual con configuración
 ANTI en C1-C8a)

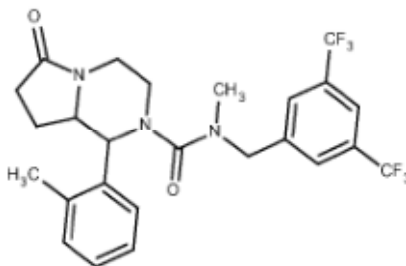


25 **El Compuesto 11** se separó por cromatografía quiral **obteniendo** el compuesto del título (Compuesto 15, 2.7 mg).
 Columna: Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 70/30 v/v Tasa de flujo: 0.8 mL/min.
 Detección: DAD a 220 nm; Rt=9.1 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 2), 7.28 (m, 2H), 7.17

(m, 2H), 4.69 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.04 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.85 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.24 (td, $J=12.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=13.0, 2.9$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.33 (dd, $J=13.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H).

Ejemplo 16: Compuesto 16

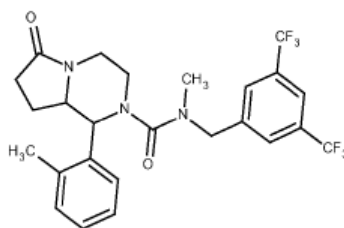
- 5 *N*-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida (mezcla racémica con configuración ANTI en C1-C8a)



- 10 **Se disolvió trifosgeno** (30.7 mg, 0.09 mmol) en EtOAc (1 mL). La solución se enfrió hasta 0°C y se agregaron una solución de Intermediario 13 (51.8 mg, 0.22 mmol) en EtOAc (1 mL) y TEA (50 μ L, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h, luego se agregaron EtOAc (2 mL), TEA (50 μ L) y el Intermediario 18 (81 mg, 0.31 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 2h, luego se agregó NaOH 1M y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo para dar un producto crudo que se purificó en SP1 (cartucho snap, 10 g, CH/EtOAc 7: 3 a DCM/MeOH 9: 1 como eluyente) para dar el compuesto del título (57 mg).
- 15 ¹H RMN (600 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.07 (m, 3 H), 4.55 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.85 (dt, 1H), 3.66 (dt, 1H), 3.44 (dt, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.73 (td, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.52 (m, 1H). HPLC-MS: *R*_t=1.25 min; *m/z* (ES⁺): 514.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: Compuesto 17

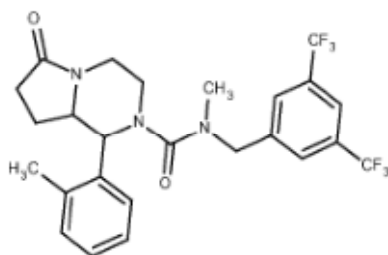
- 20 *N*-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)



- 25 La separación por cromatografía quiral del Compuesto 16, de la parte experimental descrita más arriba, proveyó 20.8 mg del compuesto del título (enantiómero 1). ¹H RMN (500 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 4.69 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.18 (dt, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.87 (dddd, 1H), 1.69 (m, 1H). HPLC quiral: *R*_t=15.3 min.

Ejemplo 18: Compuesto 18

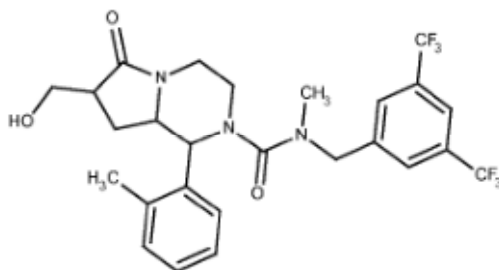
- 30 *N*-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 2, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)



5 La separación por cromatografía quiral del Compuesto 16, de la parte experimental descrita más arriba, proveyó 19.6 mg del compuesto del título (enantiómero 2). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 4.69 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.18 (dt, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.73 (dt, 1H), 3.37 (dt, 1H), 3.15 (td, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.87 (dddd, 1H), 1.69 (m, 1H). HPLC quiral: Rt= 20.8 min.

Ejemplo 19: Compuesto 19

10 *N*-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1 del diastereoisómero 1, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)

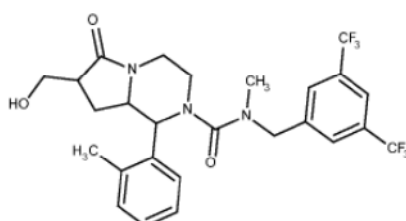


15 A una solución agitada del Intermediario 21 (59 mg, 0.1 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó cloruro de calcio (17 mg, 0.15 mmol). La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C y se agregó borohidruro de sodio (12 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2h, luego se agregaron HCl 1M y DCM. La capa acuosa se extrajo varias veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron in vacuo para dar un producto crudo (45 mg) que se sometió a HPLC preparativa quiral. El Compuesto 19 (13 mg) se aisló entonces como un enantiómero individual. Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: *n*-Hexano/2-Propanol 90/10 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt= 9.4 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.22 (m, 4H), 4.69 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.17 (dt, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.95 (br. s, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.40 (dt, 1H), 3.17 (td, 1H), 3.00 (td, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.63 (spt, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.96 (ddd, 1H), 1.55 (m, 1H). UPLC-MS: Rt=1.15 min; m/z (ES+): 544.28 [M+H] $^+$.

20

Ejemplo 20: Compuesto 20

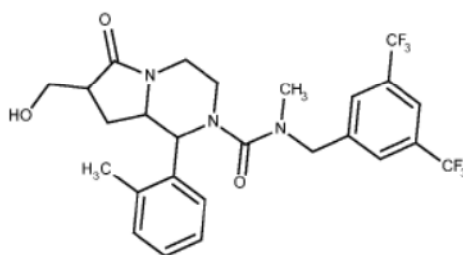
25 *N*-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1 del diastereoisómero 2, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)



De la misma preparación donde se describe el Compuesto 19, el Compuesto 20 (3.5 mg) se aisló como enantiómero individual. UPLC-MS: Rt= 1.14 min; m/z (ES+): 544.30 [M+H]⁺. Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 90/10 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt= 12.4 min. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.69 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.21 (ddd, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 3.21 (td, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.95 (td, 1H), 2.76 (dtd, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.83 (ddd, 1H), 1.72 (ddd, 1H).

Ejemplo 21: Compuesto 21

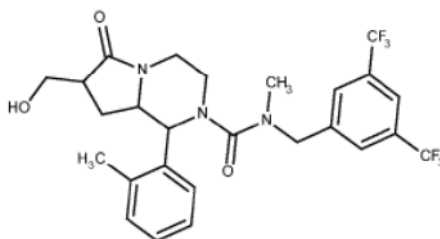
N-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil]metil]-7-(hidroximetil)-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida mezcla diastereomérica de diastereoisómeros (mezcla del enantiómero 2 del diastereoisómero 1 más enantiómero 2 del diastereoisómero 2, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)



De la misma preparación donde se describe el Compuesto 19, el Compuesto 21 (17.6 mg) se aisló. UPLCMS: Rt= 1.13; m/z (ES): 544.33 [M+H]⁺; Rt=1.14; m/z (ES+): 544.30 [M+H]⁺. Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 90/10 v/v. Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm. Rt= 16.1 min y 16.8 min.

Ejemplo 22: Compuesto 22

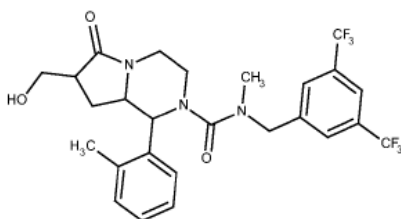
N-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil]metil]-7-(hidroximetil)-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida (isómero individual, enantiómero 2 del diastereoisómero 1 en Compuesto 21)



La separación por cromatografía quiral del Compuesto 21 proveyó 9.5 mg del Compuesto 22 (enantiómero 1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.22 (m, 4H), 4.69 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.17 (dt, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.40 (ddd, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.00 (td, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.96 (ddd, 1H), 1.55 (m, 1H). Columna: Chiralpak AS-H (25 x 0.46 cm), 5μ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 90/10 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt=10.4 min.

Ejemplo 23: Compuesto 23

N-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil]metil]-7-(hidroximetil)-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*]piperazin-2-carboxamida (isómero individual, enantiómero 2 del diastereoisómero 2 en Compuesto 21)

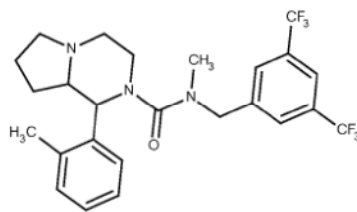


5 La separación por cromatografía quiral del Compuesto 21 proveyó 2.5 mg del Compuesto 23 (enantiómero 2).
 Columna: Chiralpak AS-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 90/10 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min
 Detección: DAD a 220 nm. Rt=14.7 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.18 (m, 3H),
 4.69 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.21 (ddd, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.35 (ddd, 1H),
 3.21 (td, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.95 (td, 1H), 2.76 (dtd, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.83 (ddd, 1H), 1.72 (ddd, 1H).

Ejemplo 24: Compuesto 24

N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida
 (mezcla de enantiómeros, con configuración ANTI en C1-C8a)

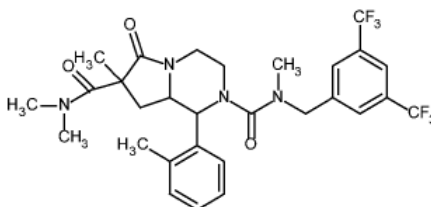
10



15 **Se disolvió trifosgeno** (30 mg, 0.088 mmol) en EtOAc (1 mL). La solución se enfrió hasta 0°C y se agregaron una
 solución de Intermediario 23 (48 mg, 0.22 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (100 μL). La mezcla de reacción se agitó
 durante 1.5h, luego se agregaron el Intermediario 3 (80 mg, 0.3 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (50 μL). La reacción
 se agitó a 25°C durante 2h. A la mezcla se agregó NaOH 1M y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se
 filtró y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por SP1 (cartucho de SNAP-NH, 11 g, CH/EtOAc 9: 1 a
 EtOAc como eluyente), para dar el compuesto del título (50 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73 (br, 1H),
 7.41 (br, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 4.63 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H),
 3.20-3.12 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.66-1.48
 20 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 1H). UPLC-MS: Rt=0.90 min; m/z (ES+): 500.33 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: Compuesto 25

2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-
 a]piperazin-2,7-dicarboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



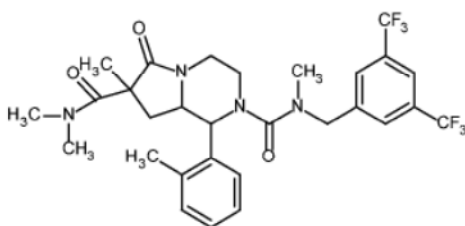
25

Una solución del Compuesto 8 (13 mg, 0.023 mmol), en DCM (1 mL), se agregó a una solución de EDCI.HCl (8.62
 mg, 0.045 mmol) y HOBT·H₂O (6.1 mg, 0.045 mmol) en DCM (2 mL). A esta mezcla en agitación se agregó una
 solución de (CH₃)₂NH·HCl (3 mg, 0.034 mmol) y TEA (12.7 mL, 0.091 mmol) en 1 mL de DCM. La reacción se dejó
 en agitación a temperatura ambiente durante 2h, luego la mezcla se diluyó con DCM, se agregó agua y las fases se
 30 separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1M, luego una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera. La
 capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por
 cromatografía instantánea (SNAP 10g, elución de CH/EtOAc 9: 1 a EtOAc 100%). Las fracciones se recolectaron y

el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título (9 mg). UPLC–MS: Columna: Acquity UPLC BEH columna C18 m/z (ES+): 599.3 [M+H]⁺ Rt=1.2 min. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.69 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.38 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.75 (q, J=7.8 Hz, 1H), 3.42 (dt, J=11.7, 2.9 Hz, 1 H), 3.18 (td, J=12.5, 3.7 Hz, 1H), 3.06 (br s, 6H), 3.00 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.13 (dd, J=12.7, 9.5 Hz, 1H), 1.77 (dd, J=13.4, 7.1Hz, 1H), 1.39 (s, 3H).

Ejemplo 26: Compuesto 26

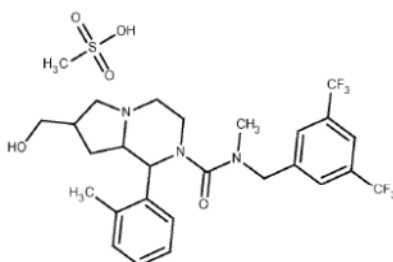
2–N–[[3,5–bis(trifluorometil)fenil]metil]–2–N,7–N,7–tetrametil–1–(2–metilfenil)–6–oxo–octahidropirrolo[1,2–a]piperazin–2,7–dicarboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1–C8a)



Una solución del Compuesto 8 (12 mg, 0.021 mmol), en DCM (1 mL), se agregó a una solución de EDCI·HCl (8 mg, 0.042 mmol) y HOBT·H₂O (5.6 mg, 0.042 mmol) en DCM (2 mL). A esta mezcla en agitación se agregó una solución de (CH₃)₂NH·HCl (2.6 mg, 0.031 mmol) y TEA (11.7 mL, 0.083 mmol) en 1 mL de DCM. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2h, luego la mezcla se diluyó con DCM, se agregó agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1M, luego una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SNAP 10g, elución de CH/EtOAc 9: 1 a EtOAc 100% a DCM/EtOAc 9: 1). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título (9 mg). UPLC–MS: Columna: Acquity UPLC BEH columna C18 m/z (ES+): 599.3 [M+H]⁺ Rt=1.19 min. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.69 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.75 (q, J=7.8 Hz, 1H), 3.42 (dt, J=11.0, 0.5 Hz, 1H), 3.18 (td, J=11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.06 (br s, 6H), 3.00 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (dd, J=12.7, 8.8 Hz, 1H), 1.77 (dd, J=13.2, 6.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H).

Ejemplo 27: Compuesto 27

N–[[3,5–bis(trifluorometil)fenil]metil]–7–(hidroximetil)–N–metil–1–(2–metilfenil)–octahidropirrolo{1,2–a]piperazin– 2–carboxamida; sal de ácido metanosulfónico (enantiómero 1, enantiómero individual con configuración ANTI en C1–C8a)



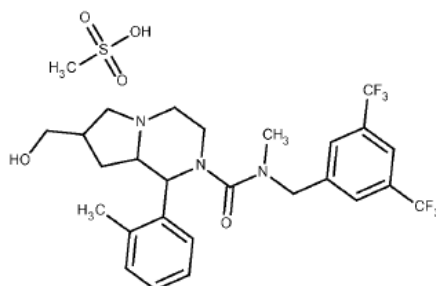
El Intermediario 26 (270 mg, 0.5 mmol), se disolvió en THF seco (20 mL) a 0°C, se agregó gota a gota BH₃.Me₂S (2M en THF) (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó de nuevo BH₃.Me₂S (2 M en THF) (1 mL) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante unas 8h adicionales. Se agregaron entonces HCl (1M) (2 mL) y MeOH (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se agregó DCM (20 mL) seguido por una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó in vacuo para dar un aceite incoloro (210 mg) que se sometió a HPLC preparativa quiral. Columna Chiralpak AD–H (25 x 0.46 cm), 5 um; Fase móvil: n–Hexano/2–Propanol 90/10 % v/v; Tasa de flujo (ml/min): 1.0; Detección DAD: 220 nm; Bucle: 20 µL; enantiómero 1: 50 % a/a por UV (5.9 min); enantiómero 2: 50 % a/a por UV (12.2 min). Así, se recuperaron dos fracciones (la fracción 1 que contiene el primer enantiómero de elución, enantiómero 1, 95 mg) y la fracción 2 (que contiene el segundo enantiómero de elución: enantiómero 2, 105 mg, descrito más adelante). La fracción 1 (95 mg,

0.18 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y se agregó una solución de ácido metanosulfónico (11.7 mL, 0.18 mmol) en THF seco (1 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó 30' a esta temperatura. Los solventes se evaporaron in vacuo para dar 102 mg de un sólido blanco. UPLC/MS (ES+/ES-) 2.0 Minutos; Método: Sistema LC/MS: UPLC Acquity acoplado con espectrómetro de masas SQD: Condiciones de LC/MS:

- 5 Columna: Acquity UPLC BEH columna C18. Condiciones de MS: Modo de ionización: Electroaspersión alterna Positiva/Negativa (ES+/ES-); Rt=1.22 min a/a. m/z (ES+): 530 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.59 (br. s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.09 (m, 4H), 4.70 (m, J=10.3 Hz, 2H), 4.14 (m, J=14.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.61 (m, 3H), 3.46 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (m, J=8.3, 2.9 Hz, 2H).

10 Ejemplo 28: Compuesto 28

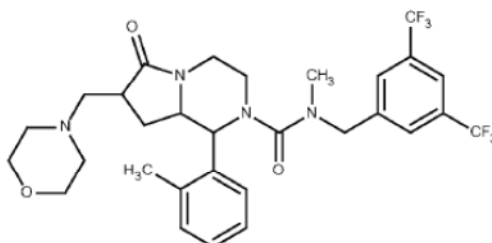
Sal de ácido N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida; metanosulfónico (enantiómero 2, enantiómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)



- 15 La fracción 2 (de la parte experimental descrita más arriba), (105 mg, 0.2 mmol) que contiene el segundo enantiómero de elución, enantiómero 2, se disolvió en THF (3 mL) y se agregó una solución de ácido metanosulfónico (13 mL, 0.18 mmol) en THF seco (1 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó 30' a esta temperatura. Los solventes se evaporaron in vacuo para dar 98 mg de un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.66 (br. s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.17 (m, 4H), 4.77 (m, J=10.3 Hz, 2H), 4.22 (m, J=14.2 Hz, 2H), 4.10 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.54 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.83 (m, J=8.3, 2.9 Hz, 2H) Electroaspersión UPLC/MS (ES+/ES-); Rt=1.22 min a/a. (ES+): 530.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: Compuesto 29

- 25 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla de enantiómero 2 del diastereoisómero 1 más enantiómero 2 del diastereoisómero 2, estereoisómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)

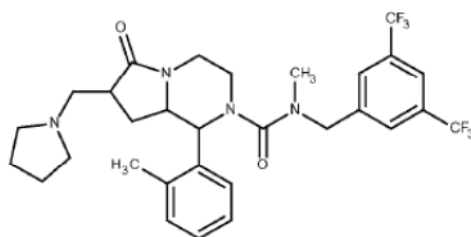


- 30 Una solución de Intermediario 33 (68 mg, 0.109 mmol) y morfolina (96 µL, 1.09 mmol) en THF seco (1.5 mL) se calentó a 65°C bajo agitación durante 48h. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x5mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en 1 mL de MeOH y se filtró a través de un cartucho de SCX (Strata-SCX, 100 mg, Phenomenex, eluyendo con solución de amoníaco 2M en MeOH). La concentración de las fracciones oportunas
35 proveyó 29 mg de un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa. Sistema LC/MS: Fractionlynx (Waters) con detector de MS ZQ. Condiciones UV: Rango de detección UV: 210 nm a 350 nm; Tasa de adquisición: 1.0

espectros/s; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electroaspersión positiva (ES+); Rango de barrido: ES+ 100 a 900 AMU; Duración de barrido: 0.50 segundos; Columnas: XBridge Prep. C18 5 μ m OBD (100mm x 19.0; mm) a temperatura ambiente; 9 mg del compuesto del título se recuperaron como una mezcla de 75:25 de diastereoisómeros. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.74 (br s), 7.37 (br s), 7.27–7.10 (m), 4.68 (d), 4.40–4.33 (m), 4.22–4.15 (m), 4.06 (d), 3.80–3.60 (m), 3.40–3.30 (m), 3.20–3.10 (m), 3.00–2.90 (m), 2.88–2.80 (m), 2.75–2.30 (m), 2.05–1.95 (m), 1.92–1.75 (m), 1.70–1.60 (m) UPLC–MS: Rt=1.22; m/z (ES+): 613 [M+H]⁺; Rt=1.23; m/z (ES+): 613 [M+H]⁺; Rt=1.24 min; m/z (ES+): 613 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: Compuesto 30

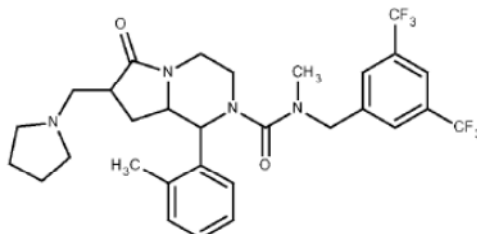
N–{[3,5–bis(trifluorometil)fenil]metil}–N–metil–1–(2–metilfenil)–6–oxo–7–(pirrolidin–1–ilmetil)–octahidropirrolol[1,2–a]piperazin–2–carboxamida (diastereoisómero 1, estereoquímica ANTI en C1–C8a, estereoquímica ANTI en C1–C7)



Una solución del Intermediario 33 (97 mg, 0.156 mmol) y pirrolidina (130 μ L, 1.56 mmol) en THF seco (2 mL) se calentó a 65°C bajo agitación durante 20h. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (335mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en 1 mL de MeOH y se filtró a través de un SCX (Phenomenex, 2000 mg). La elución con MeOH solamente proveyó una primera fracción que se sometió a HPLC preparativa: Columna: X–Bridge Prep C–18 (19 x 100 mm), 5 μ ; Fase móvil Bicarbonato de amonio, pH=10/Acn 65/35 % v/v \rightarrow 25/75 en 10min; Tasa de flujo (ml/min) 17 mL/min; Detección DAD 220 nm; Bucle 1000 μ L; Cantidad total 40 mg; Solubilización 40 mg/mL en 3 mL Acn = 13.3 mg/mL; Rt= 9.36 min para proveer un producto crudo que se purificó además como sigue: elución con solución de amoniaco 2M en MeOH, dio una fracción que se purificó además por HPLC preparativa. Columna: BEH C–18 (2.1 x 50 mm), 1.7 μ m; Fase móvil: Bicarbonato de amonio, pH=10/Acn 97/3 % v/v \rightarrow 0/100 en 1.5 min; Tasa de flujo (mL/min): 1.0; Detección DAD: 210–350 nm; Bucle: 20 μ L; diastereoisómero 1, 21.8% ee (1.33 min); diastereoisómero 2, 41 % ee (1.38 min). Después de la evaporación de dos fracciones obtenida, se obtuvieron dos productos: isómero 1 (Compuesto 30) e isómero 2 (Compuesto 31, descrito más adelante). Compuesto 30 (16 mg): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.07 (m, 3H), 4.60 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.08 (dt, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.58 (dt, $J=9.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.30 (dt, $J=11.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.07 (td, $J=12.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.89 (m, 5H), 2.48 (m, 9H), 1.99 (dt, $J=13.1, 7.7$ Hz, 1H), 1.62 (m, 5 H). UPLC–MS: Rt=1.31 min; m/z (ES+): 597.3 [M+H]⁺

Ejemplo 31: Compuesto 31

N–{[3,5–bis(trifluorometil)fenil]metil}–N–metil–1–(2–metilfenil)–6–oxo–7–(pirrolidin–1–ilmetil)–octahidropirrolol[1,2–a]piperazin–2–carboxamida (diastereoisómero 2, estereoquímica ANTI en C1–C8a, SYN estereoquímica en C1–C7)

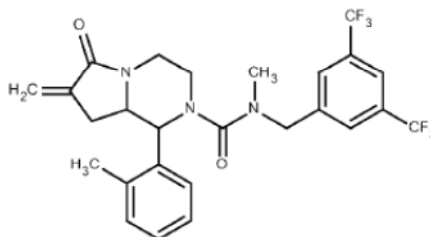


Después de la evaporación de la fracción recolectada por HPLC preparativa de la parte experimental descrita más arriba, Se obtuvo el compuesto 31 (5 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.15 (m, 3H), 4.67 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.20 (dt, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.74 (ddd,

$J=9.4, 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.33 (dt, $J=12.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.15 (td, $J=12.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.52 (m, 8H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 4H). UPLC-MS: Rt=1.33 min; m/z (ES+): 597.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 32: Compuesto 32

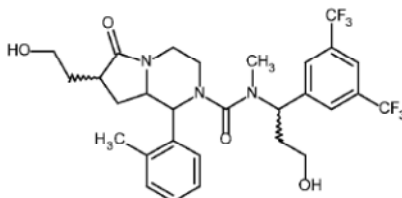
5 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-7-metiliden-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



10 Después de la evaporación de la fracción recolectada por HPLC preparativa, se obtuvo el Compuesto 32 (5 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.10 (m, 3H), 5.96 (t, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.23 (dt, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.17 (td, 1H), 2.92 (td, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (m, 1H). UPLC-MS: Rt=1.28 min; m/z (ES+): 526.2 [M+H]⁺

Ejemplo 33: Compuesto 33

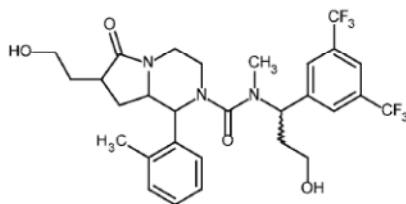
15 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros con configuración ANTI en C1-C8a y configuración SYN en C1-C7)



20 **Se agregó** NaBH₄ (10 mg, 0.268 mmol) a una solución enfriada con hielo del Intermediario 32 (80 mg, 0.134 mmol) en MeOH (5 mL), la solución resultante se agitó durante 30 min. MeOH se evaporó in vacuo, el residuo se disolvió con DCM y se lavó con NH₄Cl ss. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SNAP 10g, elución de DCM 100% a DCM/MeOH 85: 15). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (50 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.12 (m, 5H), 5.57 (dd, $J=11.3, 3.5$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J=13.3, 3.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.43 (dd, $J=6.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.22 (ddd, $J=12.1, 3.5, 1.6$ Hz, 1H), 3.10 (td, $J=12.5, 3.9$ Hz, 1H), 2.85 (td, $J=12.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (m, 2H) UPLC-MS: Rt=1.07 min; m/z (ES+): 602.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 34: Compuesto 34

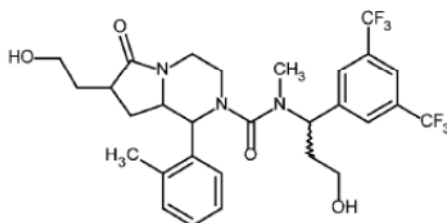
30 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (par enantiomérico con configuración ANTI en C1-C8a y configuración syn en C1-C7)



- 5 La separación por cromatografía quiral de 22 mg del Compuesto 33 proveyó 5.3 mg del Compuesto 34. Columna: Chiralcel OD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 90/10 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt= 25.1 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.12 (m, 5H), 5.57 (dd, $J=11.3$, 3.5 Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J=13.3$, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.43 (dd, $J=6.7$, 4.7 Hz, 1H), 3.22 (ddd, $J=12.1$, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 3.10 (td, $J=12.5$, 3.9 Hz, 1H), 2.85 (td, $J=12.1$, 3.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

Ejemplo 35: Compuesto 35

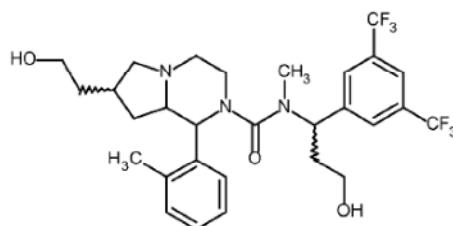
- 10 N-(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil)-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (par enantiomérico con configuración ANTI en C1-C8a y configuración syn en C1-C7)



- 15 La separación por cromatografía quiral de 22 mg del Compuesto 33 proveyó 7.2 mg del Compuesto 35. Columna: Chiralcel OD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 90/10 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt= 32.8 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.12 (m, 5H), 5.57 (dd, $J=11.3$, 3.5 Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J=13.3$, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.43 (dd, $J=6.7$, 4.7 Hz, 1H), 3.22 (ddd, $J=12.1$, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 3.10 (td, $J=12.5$, 3.9 Hz, 1H), 2.85 (td, $J=12.1$, 3.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

20 Ejemplo 36: Compuesto 36

N-(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil)-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros con configuración ANTI en C1-C8a y configuración SYN en C1-C7)



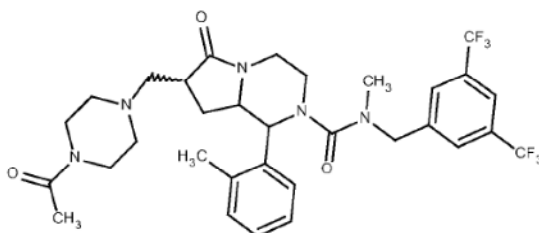
- 25 A una solución enfriada a 0°C del Compuesto 33 (30 mg, 0.05 mmol) en THF (3 mL), se agregó gota a gota una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano 2M en THF (0.100 mL, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25°C. Se agregaron cuidadosamente MeOH (1 mL) y HCl 1N (1ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2h. Se agregó HCl 1M y la mezcla se agitó 6h. La solución se evaporó y el material crudo se cargó, el residuo se filtró a través de un cartucho de SCX eluyendo con NH_3 en solución de MeOH 2M. El solvente
- 30

se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (15 mg). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.23

(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.05 (m, 3H), 5.50 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.53 (m, 6H), 3.08 (t, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 1.81 (q, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.50 (quin, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.09 (m, 1H). HPLC-MS: Rt=1.14 min; m/z (ES+): 588.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 37: Compuesto 37

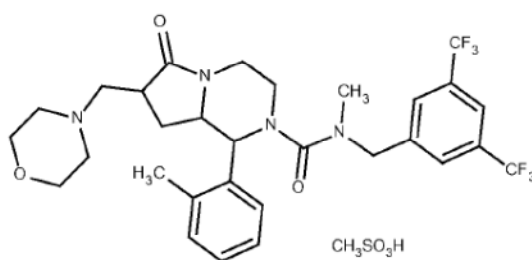
7-[[4-acetilpiperazin-1-il]metil]-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla diastereoisomérica con configuración ANTI en C1-C8a)



Una solución de Intermediario 33 (34 mg, 0.055 mmol) y N-acetilpiperazina (70 mg, 0.55 mmol) en THF (3 mL) se calentó a reflujo durante 72h. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por columna de HPLC preparativa en condiciones ácidas para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9 mg): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.09 (m, 3H), 4.61 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.08 (dt, $J=13.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.08 (td, $J=12.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.32 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (m, 1H). HPLC-MS: Rt=1.14 min; m/z (ES+): 654 [M+H]⁺.

Ejemplo 38: Compuesto 38

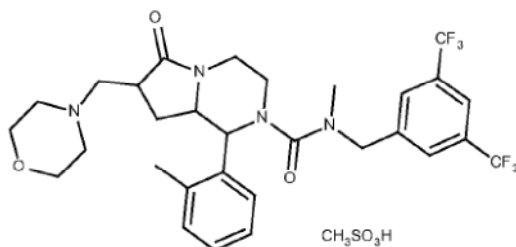
Sal de ácido metanosulfónico de N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1 del diastereoisómero 1, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)



El Compuesto 29 se sometió a HPLC preparativa quiral y se recuperaron cuatro fracciones: el Compuesto 38, descrito aquí, y el Compuesto 39, 40 y 41, descritos más adelante. Compuesto 38: columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 88/12 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt= 10.6 min. La muestra recuperada (150 mg, 0.245 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y la solución fue enfriada a 0°C, luego **se agregó gota a gota** una solución de ácido metanosulfónico (16 μL , 0.245 mmol) en THF (1 mL). La solución resultante se agitó durante 30 min luego el solvente se evaporó, el sólido se trituroó con Et_2O y se secó durante la noche en la bomba de vacío a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco-amarillo pálido (163 mg) ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.41 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 4.58 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.94 (br. d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.86 (dt, $J=13.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (td, $J=9.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.55 (m, 5H), 3.37 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (ddd, $J=12.2, 7.8, 6.4$ Hz, 1H), 1.52 (q, $J=10.7$ Hz, 1H). HPLC-MS: Rt=1.23 min; m/z (ES+): 613 [M+H]⁺.

Ejemplo 39: Compuesto 39

N-([3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida como la sal metanosulfónico (enantiómero 2 del diastereoisómero 1, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)



5

A partir de la cromatografía preparativa quiral descrita más arriba en el Compuesto 29, también se obtuvo el Compuesto 39. Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 88/12 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt= 18.9. La muestra recuperada (150 mg, 0.245 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y la solución fue enfriada a 0°C, luego **se agregó gota a gota** una solución de ácido metanosulfónico (16 μ L, 0.245 mmol) en THF (1mL). La solución resultante se agitó durante 30 min luego el solvente se evaporó, el sólido se trituró con Et₂O y se secó durante la noche en la bomba de vacío a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco-amarillo pálido (156 mg) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.41 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 4.58 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J=12.7 Hz, 2H), 3.86 (dt, J=12.7, 2.5 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.52 (m, 1H). HPLC-MS: Rt=1.23; m/z (ES+): 613 [M+H]⁺.

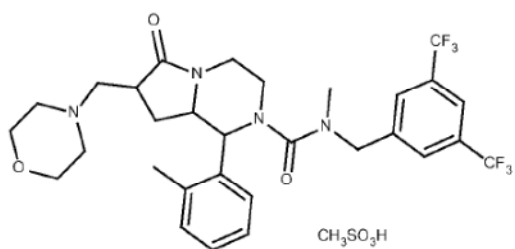
10

15

Ejemplo 40: Compuesto 40

N-([3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida como la sal metanosulfónico (enantiómero 1 del diastereoisómero 2, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)

20



25

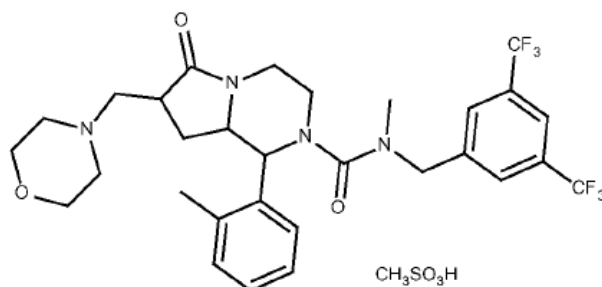
30

A partir de la cromatografía preparativa quiral descrita más arriba en el Compuesto 29, también se obtuvo el Compuesto 40. Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 88/12 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt= 13.8 min. La muestra recuperada (62 mg, 0.101 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y la solución fue enfriada a 0°C, luego **se agregó gota a gota** una solución de ácido metanosulfónico (6.5 μ L, 0.101 mmol) en THF (1mL). La solución resultante se agitó durante 30 min luego el solvente se evaporó, el sólido se trituró con Et₂O y se secó durante la noche en la bomba de vacío a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco-amarillo pálido (73 mg) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.31 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 4.57 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.80 (td, J=9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.17 (m, 3H), 3.04 (m, J=12.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.76 (td, J=11.7, 2.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (ddd, J=13.6, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.72 (m, 1H). HPLC-MS: Rt=1.24 min; m/z (ES+): 613 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: Compuesto 41

N-([3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida como la sal metanosulfónico (enantiómero 2 del diastereoisómero 2, isómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)

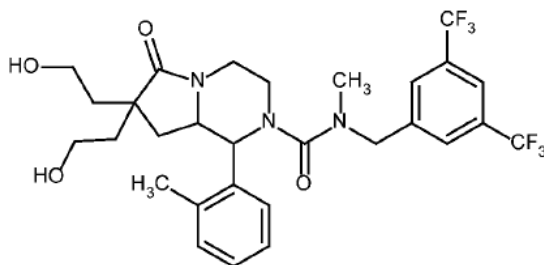
35



A partir de la cromatografía preparativa quiral descrita más arriba en el Compuesto 29, también se obtuvo el Compuesto 39. Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 88/12 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. Rt= 15.4 min. La muestra recuperada (62 mg, 0.101 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y la solución fue enfriada a 0°C, luego **se agregó gota a gota** una solución de ácido metanosulfónico (6.5 μ L, 0.101 mmol) en THF (1mL). La solución resultante se agitó durante 30' luego el solvente se evaporó, el sólido se trituró con Et₂O y se secó durante la noche en la bomba de vacío a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco-amarillo pálido (67 mg) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.30 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 4.57 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.80 (td, J=9.0, 4.9 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (m, J=10.8 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.76 (td, J=11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.82 (ddd, J=13.6, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.72 (m, 1H). HPLC-MS: Rt=1.24 min; m/z (ES⁺): 613 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: Compuesto 42

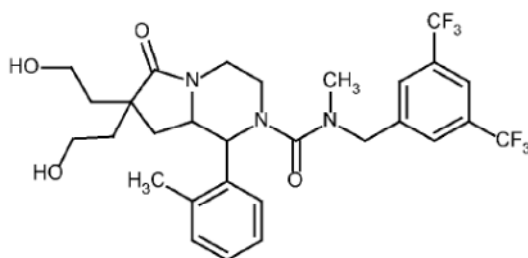
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (mezcla racémica, configuración ANTI en C1-C8a)



El Intermediario 37 (43 mg) se disolvió en MeOH (5 mL) y se agregó NaBH₄ (10 mg) a 0°C. La reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 30min, luego el solvente se eliminó in vacuo y el residuo se tomó con HCl 1N y DCM. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (10 g cartucho de SNAP, elución de Cy/EtOAc 8: 2 to 0: 1 y DCM/MeOH 9: 1). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó para dar 35 mg del compuesto del título. UPLC/MS: m/z (ES⁺): 601.92 [M+H]⁺ Rt=1.05min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (m, 3H), 4.67 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.72 (m, 5H), 3.38 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.15 (td, J=12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (td, J=12.1, 2.7 Hz, 1H), 2.91(m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.81 (m, 6H).

Ejemplo 43: Compuesto 43

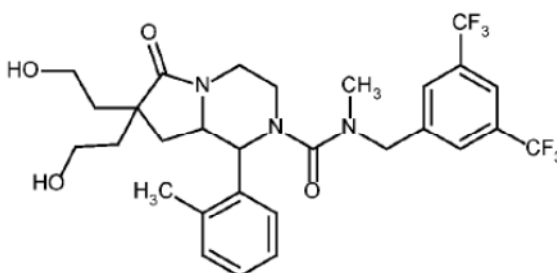
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1, estereoquímica ANTI en C1-C8a, **estereoisómero individual desconocido**)



35 mg del Compuesto 42 se purificaron por HPLC preparativa quiral **obteniendo** dos fracciones. Después de la evaporación se obtuvieron dos productos: enantiómero 1 (Compuesto 43, descrito aquí) y enantiómero 2 (Compuesto 44, descrito más adelante). Compuesto 43: espuma blanca, 12.3 mg. HPLC quiral, columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m, Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min; Detección: DAD a 220 nm. Rt=6.5 min 1 H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (m, 3H), 4.67 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.72 (m, 5H), 3.38 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.15 (td, J=12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (td, J=12.1, 2.7 Hz, 1H), 2.91(m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.81 (m, 6H).

10 Ejemplo 44: Compuesto 44

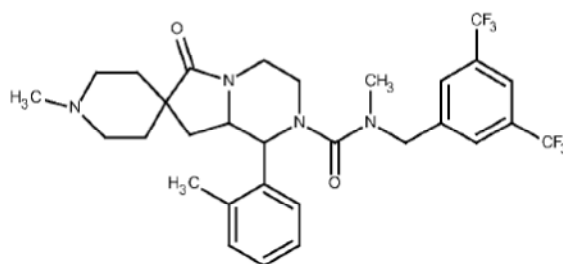
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 2, estereoquímica ANTI en C1-C8a, **estereoisómero individual desconocido**)



15 Después de la evaporación de la fracción recolectada a partir de HPLC preparativa quiral de la parte experimental descrita más arriba, se obtuvo el Compuesto 44 (espuma blanca, 11.3 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m. Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm. Rt=11.4 min. 1 H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (m, 3H), 4.67 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.72 (m, 5H), 3.38 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.15 (td, J=12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (td, J=12.1, 2.7 Hz, 1H), 2.91(m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.81 (m, 6H). [M+H]⁺ CALC: 602.2454; OBSERVED: 602.2450.

Ejemplo 45: Compuesto 45

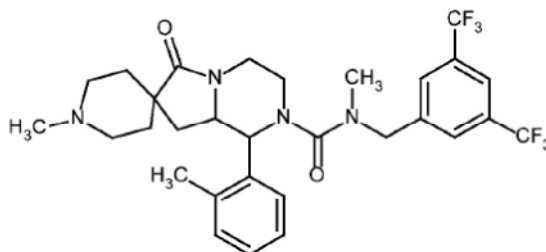
25 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-pirrol[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida (mezcla racémica con configuración ANTI en C1-C8a)



5 **El Intermediario 37** (16 mg, 0.027 mmol) se disolvió en MeOH (1 mL). MeNH₂·HCl (1.8 mg, 0.027 mmol) y AcOH (1 gota) se agregaron a la solución y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min, entonces se agregó NaBH₃(CN) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de un cartucho de SCX, eluyendo con solución de NH₃ 2M en MeOH. El solvente se eliminó in vacuo, **obteniendo** 11.6 mg de un residuo que se disolvió en DCM y se lavó con NaOH 1M. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases **y se concentró, obteniendo** 7.8 mg del compuesto del título. UPLC–MS, m/z (ES+): 596.98 [M+H]⁺ Rt=0.94 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.68 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.17 (dt, J=13.7, 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.67 (dt, J=9.4, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dt, J=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.14 (td, J=11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.95 (td, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 1H).

Ejemplo 46: Compuesto 46

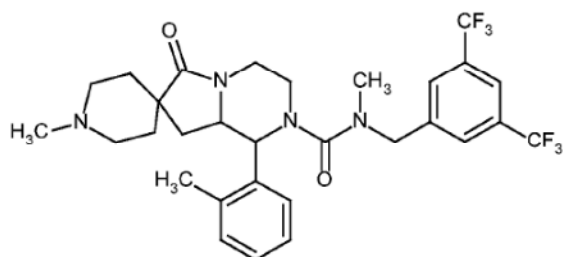
15 N–[[3,5–bis(trifluorometil)fenil]metil]–N,1–dimetil–4'–(2–metilfenil)–1'–oxo–hexahidro–1'H–espiro[piperidin– 4,2'–pirrolo[1,2–a]piperazin]–5'–carboxamida (enantiómero 1, estereoquímica ANTI en C1–C8a, **estereoisómero individual desconocido**)



20 **El Compuesto 45** se separó en los correspondientes isómeros por cromatografía quiral, se obtuvieron dos fracciones, el Compuesto 46 (descrito aquí) y el Compuesto 47 (descrito más adelante). Después de la evaporación de las fracciones recolectadas a partir de HPLC preparativa quiral, se obtuvo el Compuesto 46 (**isómero 1**, 68 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD–H (25 x 0.46 cm), 5 μm, n–Hexano/(Etanol+0.1% isopropilamina) 90/10%v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, detector de Dicroísmo Circular: 230nm, Rt=9.0 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.68 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.17 (dt, J=13.7, 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.67 (dt, J=9.4, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dt, J=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.14 (td, J=11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.95 (td, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 1H).

Ejemplo 47: Compuesto 47

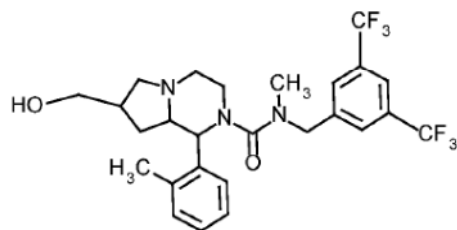
30 N–[[3,5–bis(trifluorometil)fenil]metil]–N,1–dimetil–4'–(2–metilfenil)–1'–oxohexahidro–1'H–espiro[piperidin–4,2'–pirrolo[1,2–a]piperazin]–5'–carboxamida (enantiómero 2, estereoquímica ANTI en C1–C8a, **estereoisómero individual desconocido**)



Después de la evaporación de la segunda fracción recolectada a partir de HPLC preparativa quiral de la partes experimental descrita más arriba, se obtuvo el Compuesto 47 (**isómero 2**, 73mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5µm, n-Hexano/(Etanol+0.1% isopropilamina) 90/10%v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, detector de Dicroísmo Circular: 230nm, Rt=12.5 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.68 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.17 (dt, J=13.7, 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.67 (dt, J=9.4, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dt, J=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.14 (td, J=11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.95 (td, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 1H).

10 Ejemplo 48: Compuesto 48

N-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (par enantiomérico, ANTI en C2-C8a, diastereo**isómero 1**)

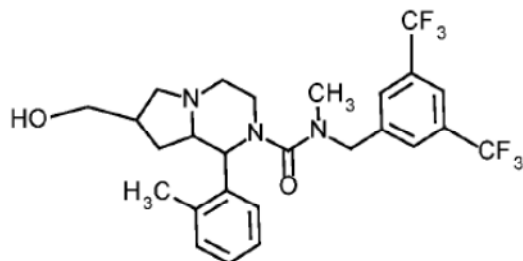


15 La separación por cromatografía de HPLC del Intermediario 38 proveyó dos fracciones, el Compuesto 48, descrito aquí, y el Compuesto 49, descrito más adelante. Compuesto 48: 4.5 mg, **isómero 1**: columna: X Bridge C-18 BOD (19 x 100 mm), 5µ Fase móvil: Bicarbonato de amonio, pH+10, 10 mM/ACN 80/20% v/v>25/75 en 10 min> 0/100 en 1 min. Tasa de flujo 17 mL/min Detección: DAD a 225 nm. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ hppm 7.66 (s, 1H), 7.32 (s, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.05 (m, 3 H), 4.55 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 4.18 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.27 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.85 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.41 (m, 2 H), 2.16 (m, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 1.65 (q, J=11.0 Hz, 1 H), 1.10 (m, 1 H). HPLC-MS: Rt=1.16 min, m/z (ES+): 530.03 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 49: Compuesto 49

N-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (par enantiomérico, ANTI en C1-C8a, diastereo**isómero 2**)

25

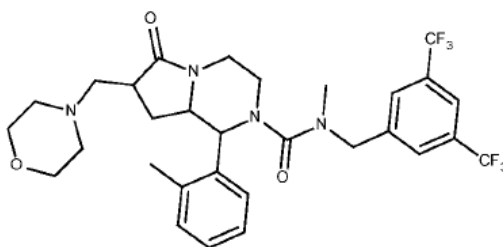


La separación por cromatografía de HPLC del Intermediario 38 proveyó 9.8 mg del compuesto del título. Columna: X Bridge C-18 BOD (19 x 100 mm), 5µ Fase móvil: Bicarbonato de amonio, pH+10, 10 mM/ACN 80/20% v/v>25/75 en

10 min > 0/100 en 1 min. Tasa de flujo 17 mL/min Detección: DAD a 225 nm. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 3H), 4.55 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.20 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J=10.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J=11.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.97 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.53 (br s, 1H), 1.28 (m, 1H). HPLC-MS: $R_t=1.22$ min, m/z (ES+): 530.03 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: Compuesto 50

N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 2 del diastereoisómero 2, isómero individual)



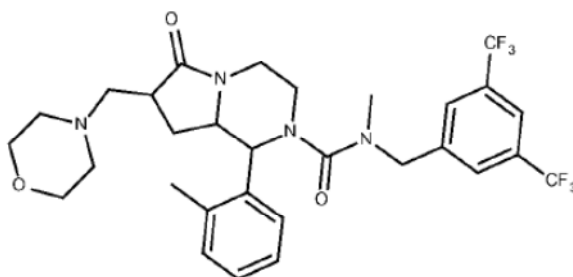
10

El Compuesto 41 (67mg) se trató con NaOH 1N y la base libre se extrajo varias veces con DCM. Después de la evaporación de la fase orgánica se obtuvieron 60 mg de una espuma de color amarillo pálido. La separación por cromatografía quiral proveyó 33 mg del compuesto del título (también se agregaron 6 mg de un lote previamente preparado del mismo compuesto) para obtener 39 mg del Compuesto 50 como un sólido blanco. Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/Etanol 70/30% v/v Tasa de flujo: 0.8 mL/min Detección: DAD a 220 nm. $R_t=9.2$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 4.69 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.06 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.15 (td, $J=12.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.94 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (m, 5H), 1.89 (m, 1H), 1.79 (m, 1H). HPLC-MS: $R_t=1.22$; m/z (ES+): 613 [M+H]⁺.

15

20 Ejemplo 51: Compuesto 51

N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero 1 del diastereoisómero 1, isómero individual)

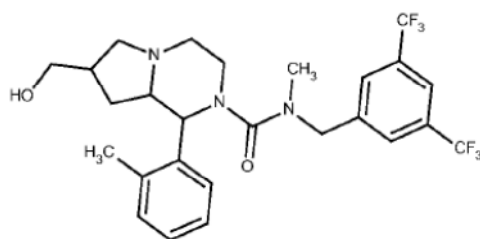


25 La separación por cromatografía de HPCL del Compuesto 38 proveyó 35 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.18 (m, 4H), 4.68 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.67 (m, 5H), 3.39 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.15 (td, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.85 (dd, $J=12.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (m, 6H), 2.02 (m, $J=13.0, 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 1.67 (m, $J=13.0, 8.7, 8.7$ Hz, 1H). HPLC-MS: $R_t=1.22$; m/z (ES+): 613 [M+H]⁺. Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 88/12 v/v Tasa de flujo: 1 mL/min Detección: DAD a 220 nm. $R_t=11.9$.

30

Ejemplo 52: Compuesto 52

Sal de ácido metanosulfónico N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida; (enantiómero individual con configuración ANTI en C1-C8a)

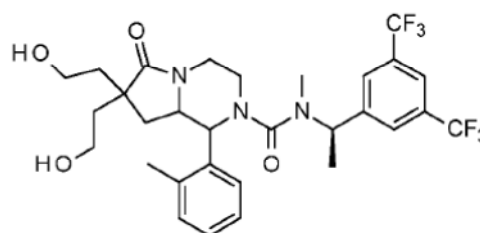


5 **El Compuesto 28** (96 mg) se trató con DCM (20 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO_3 (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg). HPLC preparativa quiral: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μm ; Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v; Tasa de flujo (mL/min): 1.0; DAD: 220 nm; 100 % e.e. UV ($R_t=14.87$ min). ^1H RMN (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.15 (m, 4H), 4.63 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.28 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J=10.3, 4.4$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J=10.0, 5.6$ Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.05 (dd, $J=8.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.36 (m, 1H). Electroaspersión UPLC/MS (ES+/ES-); $R_t=1.21$ min a/a. (ES+): 530.2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 53: Compuesto 53

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

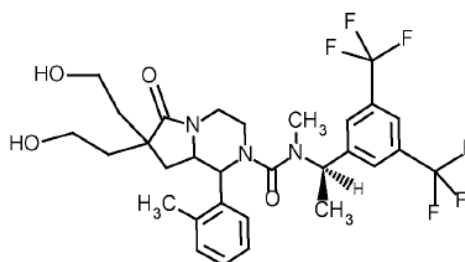


15 300 mg del Compuesto Intermediario 41 se purificaron por HPLC preparativa quiral **obteniendo** dos fracciones. Después de la evaporación se obtuvieron dos productos: diastereoisómero 1 (Compuesto 53, descrito aquí) y diastereoisómero 2 (Compuesto 54, descrito más adelante). Compuesto 53: espuma blanca, 160 mg. Columna Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μm . Fase móvil: n-Hexano/Etanol; 73/27 v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm. $R_t=13.3$ min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.16 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.07 (m, 3H), 5.51 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.07 (td, $J=12.7, 5.9$ Hz, 1H), 2.88 (td, $J=12.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.88 (br. s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.00 (br. s, 1H), 1.74 (m, 6H), 1.43 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 54: Compuesto 54

25 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

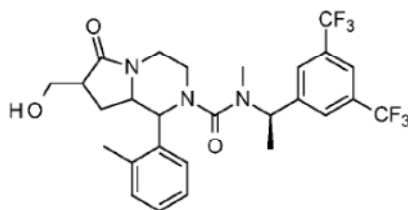


5 **El Compuesto 54:** espuma blanca 120 mg. Columna Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ m. Fase móvil: n-Hexano/Etanol; 73/27 v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm. Rt=16.2 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 5.47 (quin, J=5.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.22 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.06 (td, J=13.7, 2.9 Hz, 1H), 2.94 (td, J=12.2, 2.0 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 6H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ CALC: 616.2610; OBS: 616.2601

Ejemplo 55: Compuesto 55

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

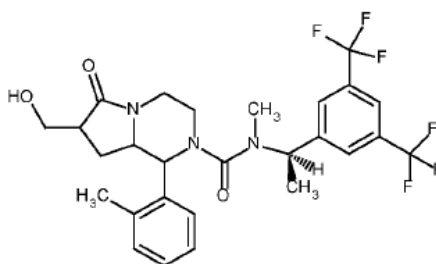
10



15 **El Intermediario 47** (300mg) se separó en los correspondientes isómeros por cromatografía quiral. Después de la evaporación de la fracción recolectada a partir de HPLC preparativa quiral, se obtuvo el Compuesto 55 (**isómero 1**, 56 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m, n-Hexano/Etanol 85/15%v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, Rt = 22.5 min. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 5.47 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.16 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.09 (td, J=13.2, 3.9 Hz, 1H), 2.88 (td, J=12.2, 3.4Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (dd, J=7.8, 3.9 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.65 (m, J=5.9 Hz, 1H), 1.32 (q, J=6.8 Hz, 3H).

20 Ejemplo 56: Compuesto 56

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

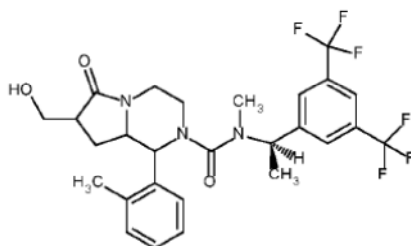


25 Después de la evaporación de la segunda fracción recolectada a partir de HPLC preparativa quiral, se obtuvo el Compuesto 56 (**isómero 2**, 172 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m, n-Hexano/Etanol 85/15%v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, 99.4% a/a por UV Rt=24.5 min. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.17 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 5.47 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.01 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.22 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.06 (t, J=12.7 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.33 (d, J=7.3 Hz, 3H).

30

Ejemplo 57: Compuesto 57

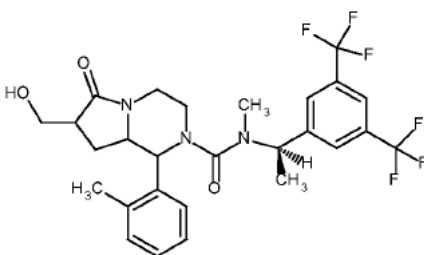
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



- 5 **El Intermediario 48** (350mg) se separó en los correspondientes isómeros por cromatografía quiral. Después de la evaporación de la fracción recolectada a partir de HPLC preparativa quiral, se obtuvo el Compuesto 57 (**isómero 1**, 199 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5µm, n-Hexano/2-propanol 90/10%v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, Rt=7 min ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.72 (br s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 4.17 (d, J=12.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.69 (q, J=7.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.64(m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 58: Compuesto 58

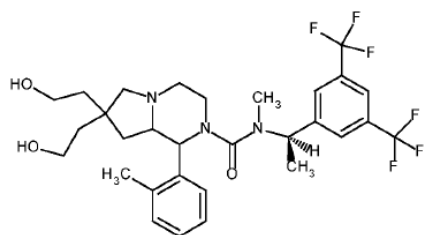
- 10 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



- 15 Después de la evaporación de la segunda fracción recolectada a partir de HPLC preparativa quiral, se obtuvo el Compuesto 58 (**isómero 2**, 49.5 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5µm, n-Hexano/2-propanol 90/10%v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, Rt=8.6 min. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.72 (br s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 4.21 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.30 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.52 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H).

20 Ejemplo 59: Compuesto 59

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, **isómero 1**, con configuración ANTI en C1- C8a)

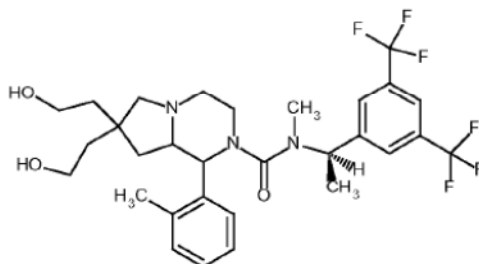


- 25 620 mg de Intermediario 42 se purificaron por HPLC preparativa quiral **obteniendo** dos fracciones. Después de la evaporación, se obtuvieron dos productos: diastereoisómero 1 (Compuesto 59, descrito aquí) y diastereoisómero 2 (Compuesto 60, descrito más adelante). Compuesto 59: espuma blanca, 166 mg. HPLC quiral: Chiralpak IC columna (25 x 0.46 cm), 5µm. Fase móvil: n-Hexano/Etanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm.

Rt=14.3 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.62 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 5.51 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.97 (br s, 2H), 4.27 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.83 (td, $J=9.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.57 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.13 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.64 (t, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.55 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.16 (dd, $J=13.7, 5.4$ Hz, 1H).

5 Ejemplo 60: Compuesto 60

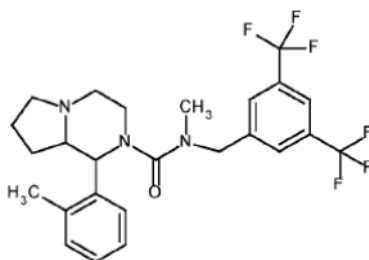
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, **isómero 2**, con configuración ANTI en C1-C8a)



- 10 **Compuesto 60:** espuma blanca 160 mg. HPLC quiral: Chiralpak IC columna (25 x 0.46 cm), 5 μm . Fase móvil: n-Hexano/Etanol 85/15 v/v, Tasa de flujo: 0.8 mL/min. Detección: DAD a 220 nm. Rt=17.3 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.13 (m, 3H), 5.53 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.64 (d, $J=3.9$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 2.67 (br s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (dd, $J=13.7, 10.5$ Hz, 1H), 1.63 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.41 (br s, 4H), 1.23 (dd, $J=12.7, 8.3$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ CALC: 602.2812; OBS: 602.2814.

Ejemplo 61: Compuesto 61

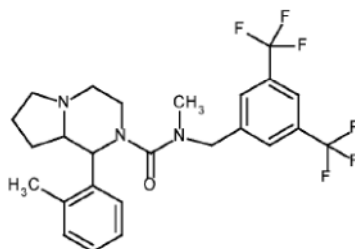
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



- 20 **El Compuesto 24** se separó en los correspondientes isómeros por cromatografía quiral. Después de la evaporación de las fracciones recolectadas a partir de HPLC preparativa quiral, se obtuvieron dos isómeros (**isómero 1**, descrito aquí e **isómero 2**, descrito en la siguiente parte experimental). **Isómero 1** (15.5 mg): HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μm , n-Hexano/2-propanol 90/10%v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, detector de Dicroísmo Circular: 230nm, Rt=3.9 min ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.15 (m, 4H), 4.63 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.26 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.22 (q, $J=9.1$ Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.39 (m, 1H).

Ejemplo 62: Compuesto 62

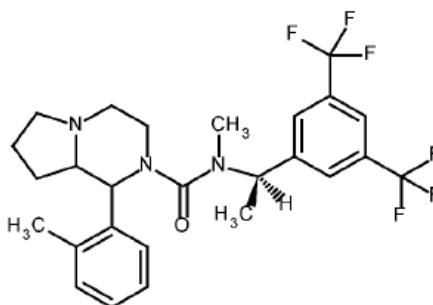
- 30 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



- 5 Después de la evaporación de la segunda fracción recolectada a partir de HPLC preparativa quiral como se describió en la parte experimental previa, se obtuvo el Compuesto 62 (**isómero 2**, 16.7 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m, n-Hexano/2-propanol 90/10%v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, detector de Dicroísmo Circular: 230nm, Rt=5.4 min ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.15 (m, 4H), 4.63 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.26 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.22 (q, J=9.1 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.39 (m, 1H).

Ejemplo 63: Compuesto 63

- 10 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, **isómero 1**, con configuración ANTI en C1-C8a)



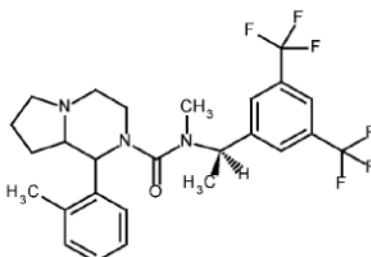
- 15 **El Intermediario 43** se purificó por HPLC preparativa quiral. Después de la evaporación de las fracciones recolectadas a partir de HPLC preparativa quiral, se obtuvo el Compuesto 63 (**isómero 1**, 101.1 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m, n-Hexano/2-propanol 90/10%v/v, Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, detector de Dicroísmo Circular: 230nm, Rt=3.9 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2 H), 7.20 (m, 3H), 4.68 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.17 (dt, J=13.7, 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.67 (dt, J=9.4, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dt, J=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.14 (td, J=11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.95 (td, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 1H).

- 20

Ejemplo 64: Compuesto 64

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, **isómero 2**, con configuración ANTI en C1-C8a)

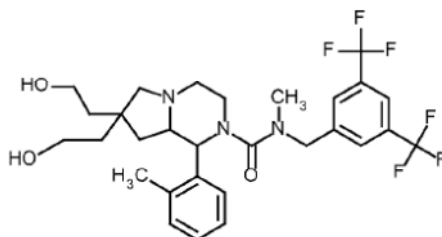
25



Después de la evaporación de la segunda fracción recolectada a partir de HPLC preparativa quiral se obtuvo el Compuesto 64 (**isómero 2**, 150 mg). HPLC quiral: columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5µm, n-Hexano/2-propanol 90/10%v/v; Tasa de flujo: 1 mL/min. Detección: DAD a 220 nm, detector de Dicroísmo Circular: 230nm, Rt=3.9 min. ¹H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.68 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.17 (dt, J=13.7, 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.67 (dt, J=9.4, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dt, J=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.14 (td, J=11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.95 (td, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 1H).

Ejemplo 65: Compuesto 65

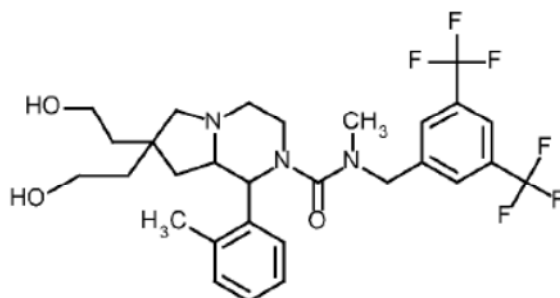
N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



A una solución enfriada a 0°C del Intermediario 49 (2.09 g, 3.47 mmol) en THF seco (30 mL) bajo nitrógeno, se agregó una solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2M, THF) (6.94 mL, 13.88 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente 17h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C y se agregó gota a gota una segunda cantidad de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2M, THF) (3.47 mL, 6.94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6h, luego se detuvo mediante la adición de HCl 1M (15 mL) y MeOH (15 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17h, luego se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y el pH se ajustó a 9 mediante la adición de solución saturada acuosa de NaHCO_3 , seguido por extracción con DCM (3x50 mL). **Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4** , se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo se disolvió en 15 mL de MeOH luego se cargó en el cartucho de SCX (Strata 20g, Phenomenex). El cartucho se lavó con MeOH, luego se diluyó con amoníaco 2M en MeOH. Después de la evaporación de las fracciones, se obtuvieron 1.63 g de un sólido blanco. Este material se purificó por HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak IC (25 x 3.0 cm), 5 µ; Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v; Tasa de flujo (ml/min) 32 ml/min; Detección DAD 220 nm) para dar dos fracciones, que, después de la evaporación dio dos productos: Enantiómero 1 (Compuesto 65, descrito aquí) y enantiómero 2 (Compuesto 66, descrito más adelante). Compuesto 65 (529 mg): (Columna Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 µm; Fase móvil n-Hexano/Etanol 85/15 % v/v; Tasa de flujo (ml/min) 0.8; DAD 220 nm; CD 230 nm;) Rt=13.973 min., m/z (ES+): 588.3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.73 (s, 2H), 7.38 (s, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (m, 4H), 5.02 (br s, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.43 (br s, 2H), 4.35 (d, 2H), 3.91 (td, 2H), 3.75 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.14 (m, 5H), 2.92 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.20 (d, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (dd, 2H), 1.63 (t, 3H), 1.44 (m, 3H).

Ejemplo 66: Compuesto 66

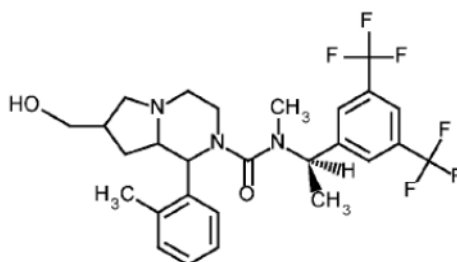
"N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



5 **Compuesto 66** (Enantiómero 2): (Columna Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil n-Hexano/Etanol 85/15 % v/v; Tasa de flujo (ml/min) 0.8; DAD 220 nm; CD 230 nm;) Rt=19.318 min., m/z (ES+): 588.2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.73 (m, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.15 (d, 3H), 5.02 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.35 (d, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.20 (d, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.63 (t, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.23 (m, 1H).

Ejemplo 67: Compuesto 67

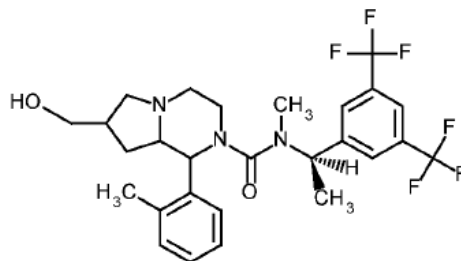
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (**isómero 1**, enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)



10 **Se agregó** CaCl₂ (226.4 mg, 2.04 mmol) a una solución de Intermediario 44 (0.8 g, 1.36 mmol) en MeOH (40 mL), luego se enfrió a 0°C y se agregó NaBH₄ (154.3 mg, 4.08 mmol) porción a porción. Después de agitar a 25°C durante 0.5h, se agregó agua (20 mL), MeOH se evaporó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para dar 0.7g de un aceite de color amarillo. La misma reacción se repitió en un lote diferente de material de partida para dar otros 0.5 g de un aceite de color amarillo. Ambos productos crudos se purificaron por HPLC preparativa (Fractionlynx (Waters) con detector de MS ZQ; Condiciones de LC/MS: Columnas: Phenomenex Luna C18 (2) 250 x 21.2 mm 10; μ m a temperatura ambiente; Solventes: H₂O + 0.1 % HCOOH; Acetonitrilo; Rango de detección UV: 210 nm to 350 nm; Tasa de adquisición: 1.0 espectros/s) para dar tres fracciones cada una; Rt=13.98 min (fracción A), Rt=14.32 min (fracción B), Rt=15.22 min (fracción C). Ambos cromatogramas mostraron picos que tienen el mismo Rt, así, las fracciones correspondientes se combinaron juntas. Fracción A (95 mg, que contiene principalmente un isómero). Fracción B (200 mg, que contiene principalmente dos isómeros) y la Fracción C (120 mg, que contiene principalmente un isómero). La elaboración de las Fracciones B y C se describirá en las tres partes siguientes experimentales. La Fracción A (95 mg) se disolvió en THF seco (10 mL) y, a 0°C, **se agregó gota a gota** BH₃.Me₂S (2 M en THF) (0.34 mL, 0.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó de nuevo BH₃.Me₂S (2 M en THF) (0.34 mL, 0.68 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 8h. **Se agregó gota a gota** MeOH (2 mL) seguido por HCl 1N (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró in vacuo, se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo para dar 85 mg de un aceite incoloro que se purificó por HPLC preparativa (Rt=1.9 min). Después de la evaporación de las fracciones, el compuesto del título (33.9 mg) se obtuvo como un sólido blanco. HPLC-MS: Rt=1.20 min, m/z (ES+): 544.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.13 (m, 4H), 5.56 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.24 (d, J=5.9 Hz, 1H), 2.04 (t, J=8.6 Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.17 (td, J=6.4, 2.9 Hz, 1H).

35 Ejemplo 68: Compuesto 68

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (**isómero 2**, enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

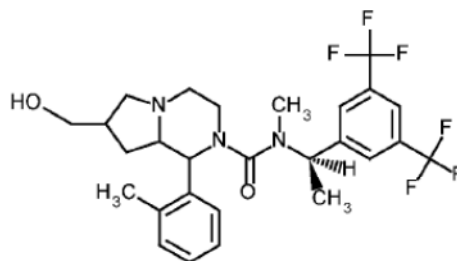


5 La Fracción B mencionada en el Ejemplo 67 (200 mg) se disolvió en THF seco (25 mL) y, a 0°C, **se agregó gota a gota** $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2 M en THF) (0.7 mL, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó de nuevo $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2 M en THF) (0.7 mL, 1.4 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 8h. MeOH (2 mL) **se agregó gota a gota** seguido por HCl 1N (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró in vacuo, se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró in vacuo para dar 180 mg de un aceite incoloro que se purificó por HPLC preparativa (Sistema LC/MS: Fractionlynx (Waters) con detector de MS ZQ Condiciones de LC/MS: Columnas: Gemini 5 mm C18 110A AXIA 100 x 30 mm; Bucle de inyección: 1 ml; Solventes: solución acuosas de bicarbonato de amonio ajustada hasta pH 10 con amoniaco, Acetonitrilo; Rango de detección UV: 210 nm a 350 nm; Rt=10.86 min y 11.95 min). Después de la evaporación de las fracciones, se aislaron dos isómeros. El isómero 2 (descrito aquí) e isómero 3 (descrito más adelante). El compuesto del título (24 mg) se obtuvo como un sólido blanco. HPLC-MS: Rt=1.22 min, m/z (ES+): 544.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.14 (m, 4H), 5.61 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=10.3, 6.8 Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.48 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 2.05 (t, J=8.6 Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.18 (m, 1H).

Ejemplo 69: Compuesto 69

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (**isómero 3**, enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

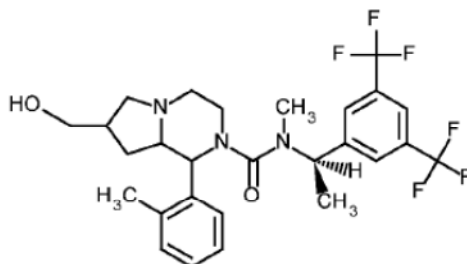
20



25 **El Compuesto 69** (Isómero 3 mencionado en la parte experimental del Compuesto 68) se obtuvo como un sólido blanco (45.7 mg mg). HPLC-MS: Rt=1.26 min, m/z (ES+): 544.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 4.69 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.18 (dt, J=12.8, 2.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.73 (dt, J=9.7, 7.4 Hz, 1H), 3.37 (dt, J=12.2, 2.8 Hz, 1H), 3.15 (td, J=12.5, 2.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.87 (dddd, J=13.2, 9.6, 7.3, 3.9 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H).

Ejemplo 70: Compuesto 70

30 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (**isómero 4**, enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

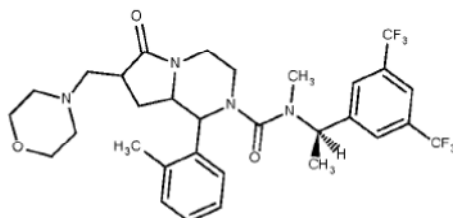


La Fracción C mencionada en el Ejemplo 67 (120 mg) se disolvió en THF seco (15 mL) y, a 0°C, **se agregó gota a gota** $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2 M en THF) (0.42 mL, 0.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó de nuevo $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2 M en THF) (0.42 mL, 0.84 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 8h. **Se agregó gota a gota** MeOH (2 mL) seguido por HCl 1N (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró in vacuo, se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró in vacuo para dar 120 mg de un aceite incoloro que se purificó por HPLC preparativa quiral (Columna Chiralpak IC (25 x 3.0 cm), 5 μm ; Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v; Tasa de flujo (ml/min): 40 ml/min; Detección DAD: 220 nm, Rt=10.86 min). Después de la evaporación de las fracciones, el compuesto del título (48.6 mg) se obtuvo como un sólido blanco. Columna: Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μm ; Fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v; Tasa de flujo (ml/min): 1.0; DAD: 220 nm; Rt=12.83; Rt=1.28 min, m/z (ES+): 544.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.13 (m, 4H), 5.61 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=10.0, 4.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, J=10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.09 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.51 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.37 (ddd, J=12.5, 10.5, 5.9 Hz, 1H).

Ejemplo 71: Compuesto 71

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrollo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

20

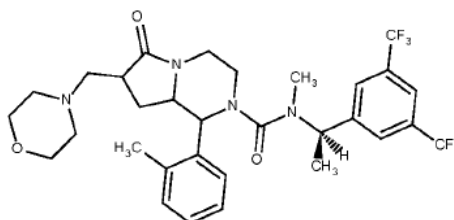


A una solución de Intermediario 50 (2.31 g, 3.64 mmol) en THF seco (60 mL) se agregó morfolina (3.18 mL, 36.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó at 65°C durante 4 días. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó in vacuo. El residuo se sometió a partición entre EtOAc (50 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO_3 (40 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en 8 mL de MeOH y se cargó en un cartucho de SCX (Strata 20 g, Phenomenex). La elución con amoniaco 2M en MeOH y la evaporación de las fracciones proveyeron 1.7 g de un producto crudo como un aceite de color naranja pálido. Este producto crudo se separó a través de HPLC preparativa quiral, (Columna Chiralpak AD-H (25 x 3.0 cm), 5 μm Fase móvil n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v Tasa de flujo (ml/min) 40 ml/min Detección DAD 220 nm Bucle 1000 μL Cantidad total 1743 mg, Solubilización 1743 mg en 58 ml EtOH/n-Hexano 7/3 = 30 mg/ml), proveyendo 3 fracciones. La primera fracción recolectada dio como resultado una mezcla de dos isómeros, mientras que la segunda y la tercera contenían isómeros puros. La segunda fracción se evaporó, para proveer 220 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, *CDCl_3*) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.18 (m, 4H), 5.58 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.29 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.14 (td, J=12.5, 3.9 Hz, 1H), 2.90 (td, J=12.0, 2.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.73 (dt, J=9.3, 4.6 Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.51 (d, J=7.3 Hz, 3H). HPLC quiral: 18.7 min Columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μm Fase móvil n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v Tasa de flujo (ml/min) 1.0 DAD 220 nm CD - nm Bucle 20 μL . UPLCMS: Rt=1.27; m/z (ES+): 627.2 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 72: Compuesto 72

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

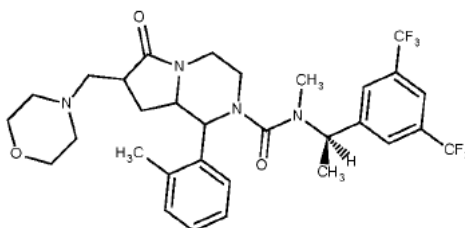


- 5 La evaporación de la tercera fracción produjo 411 mg del Compuesto 72 como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.18 (m, 4H), 5.59 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.05 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.66 (m, 5H), 3.34 (m, 1H), 3.14 (td, $J=12.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.91 (td, $J=12.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=12.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (dt, $J=13.1, 8.6$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J=7.3$ Hz, 3H). HPLC quiral: 27.1 min Columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μm Fase móvil n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v Tasa de flujo (ml/min) 1.0 DAD 220 nm CD - nm Bucle 20 μL . UPLC-MS: Rt=1.26; m/z (ES+): 627.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 73: Compuesto 73

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

15



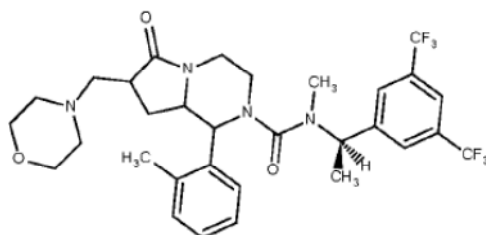
- 20 La primera fracción se sometió a una purificación adicional mediante HPLC preparativa quiral (Columna Chiralpak AD-H (25 x 3.0 cm), 5 μm Fase móvil n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v Tasa de flujo (ml/min) 40 ml/min Detección DAD 220 nm Bucle 1000 μL Cantidad total 600 mg Solubilización 600 mg en 30 ml EtOH/n-Hexano 2/1 = 20 mg/ml), proveyendo dos fracciones. La primera fracción eluida se evaporó, proveyendo 157 mg del Compuesto 73 como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.18 (m, 4H), 5.56 (q, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.06 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.68 (m, 5H), 3.28 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.12 (td, $J=11.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.97 (td, $J=13.7, 2.4$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=13.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.52 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.40 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). HPLC quiral: Columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μm Fase móvil n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v Tasa de flujo (ml/min) 1.0 DAD 220 nm Bucle 20 μL 100 % e.e. (11.2 min). UPLC-MS: Rt=1.26; m/z (ES+): 627.2 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 74: Compuesto 74

N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida (enantiómero puro, con configuración ANTI en C1-C8a)

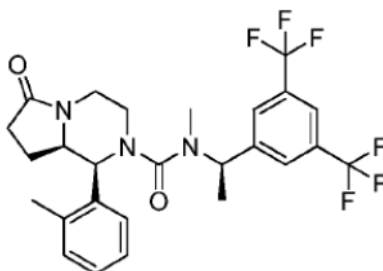
30



- 5 A partir de la misma purificación, la segunda fracción eluida se evaporó, proveyendo 34 mg del Compuesto 74 como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.71 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.12 (m, 4H), 5.46 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.56 (d, $J=3.4$ Hz, 4H), 3.16 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.04 (td, $J=11.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.88 (td, $J=13.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.33 (dd, $J=12.7, 9.8$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) HPLC quiral: Columna Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ Fase móvil n-Hexano/2-Propanol 90/10 % v/v Tasa de flujo (ml/min) 1.0 DAD 220 nm Bucle 20 μL 93.6 % e.e. (13.0 min). UPLC-MS: $R_t=1.27$; m/z (ES+): 627.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 75: Compuesto 75

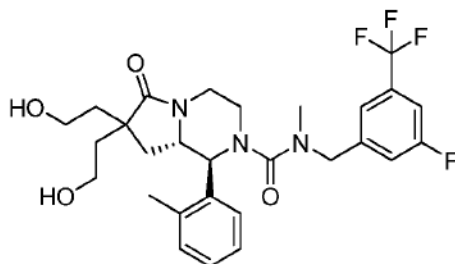
- 10 *N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-*N*-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-*a*] piperazin 2 carboxamida (enantiómero 1, isómero individual con configuración SYN en C1-C8a)



- 15 A una solución de trifosgeno (63.6 mg, 0.22 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de clorhidrato de 1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-*a*]piperazin-6-ona (mezcla racémica con configuración SYN en C1-C8a, 100 mg, 0.43 mmol), DMAP (10.4 mg, 0.09 mmol) y TEA (90 mg, 0.86 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de 1-(3,5-bis(trifluorometil) fenil) -*N*-metilmetanamina (163 mg, 0.6 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (90 mg, 0.86 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 75 (20 mg, rendimiento: 9%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 5.54 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.70 (m, 3H); m/z (ES+): 528 [M+H]⁺. Otro enantiómero (isómero individual con configuración SYN en C1-C8a, 12 mg, rendimiento: 5%).

25 Ejemplo 76: Compuesto 76

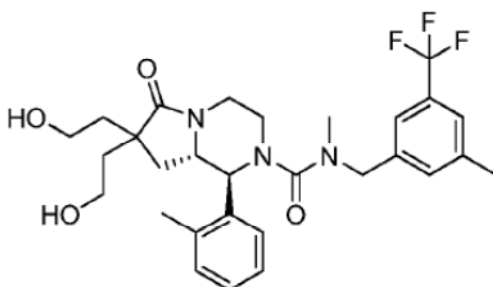
(1*S*,8*aS*)-*N*-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida



5 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 56 (20 mg, 0.037 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (20 mg, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 76 (4 mg, rendimiento: 20%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 (s, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.80 (m, 7H). m/z (ES+): 552 [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 77: Compuesto 77

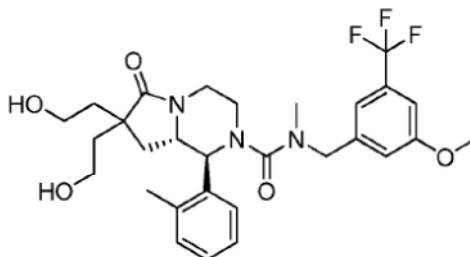
(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-N-(3-metil-5-(trifluorometil)bencil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



15 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 57 (130 mg, 0.22 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (114 mg, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 77 (15 mg, rendimiento: 18.3%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO$) δ ppm 7.40 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.88 (dd, $J=9.8, 5.9$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.60 (m, 6H). m/z (ES+): 548 [M+H] $^+$.

25 Ejemplo 78: Compuesto 78

(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-(3-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

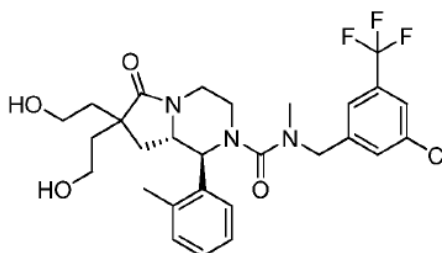


5 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 58 (100 mg, 0.18 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (137 mg, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 78 (40 mg, rendimiento: 39.5%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO$) δ ppm 7.40 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J = 17.5$ Hz, 2H), 4.41 (m, 4H), 3.88 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.52 (m, 6H). m/z (ES $^+$): 564 [M+H] $^+$.

10

Ejemplo 79: Compuesto 79

(1S,8aS)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluidhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

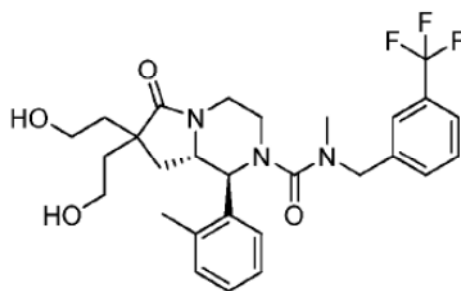


15

20 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 58 (100 mg, 0.18 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (137 mg, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 79 (15 mg, rendimiento: 15%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.21 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.85 (m, 6H). m/z (ES $^+$): 568 [M+H] $^+$.

25 Ejemplo 80: Compuesto 80

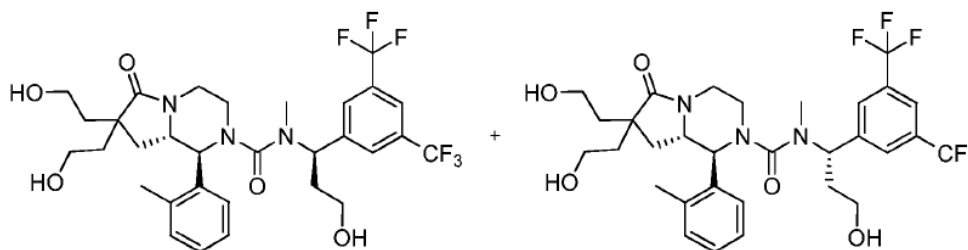
(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluid-N-(3-(trifluorometil)bencil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



5 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 58 (90 mg, 0.17 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (194 mg, 5.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 80 (10 mg, rendimiento: 11%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.85 (m, 6H). m/z (ES+): 534 [M+H]⁺.

Ejemplo 81 y Ejemplo 82: Compuesto 81 y Compuesto 82

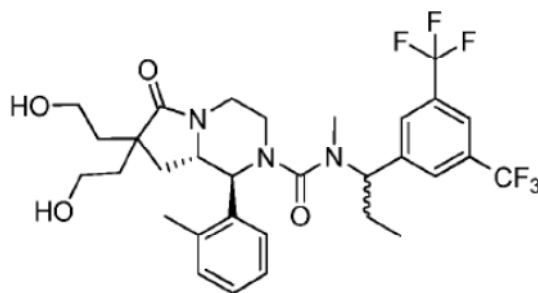
(1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroxiopropil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



15 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 64 (30 mg, 0.05 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (53 mg, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 81 (4 mg, rendimiento: 11%) y el compuesto 82 (4 mg, rendimiento: 11%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.58 (dd, $J = 15.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.21 (m, 6H), 1.90 (m, 6H). m/z (ES+): 646 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.88 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.07 (m, 6H), 3.83 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (m, 10H). m/z (ES+): 646 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: Compuesto 83

30 (1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

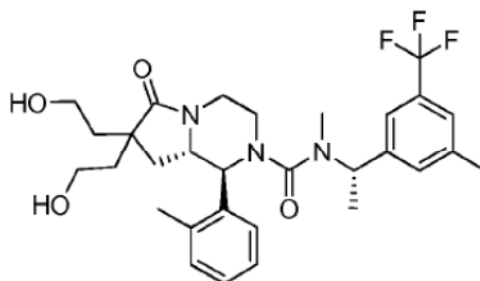


Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 67 (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (61 mg, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 83 (12 mg, rendimiento: 23.8%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 28.4, 11.2$ Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.17 (td, $J = 12.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.98 (td, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.78 (m, 3H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). m/z (ES+): 630 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84: Compuesto 84

(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-((S)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-oxa-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

15

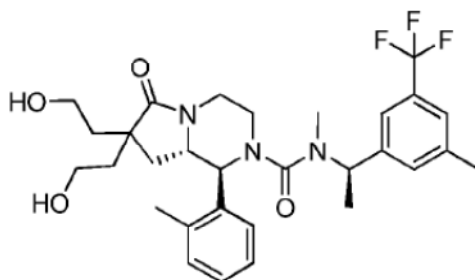


Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 81 (100 mg, 0.18 mmol) en DCM (30 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (137 mg, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 84 (12 mg, rendimiento: 23.8%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 25.2, 11.1$ Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.76 (qd, $J = 11.4, 5.4$ Hz, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.14 (td, $J = 12.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.95 (td, $J = 12.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.55 (d, $J = 10.5$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). m/z (ES+): 562 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85: Compuesto 85

(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-oxa-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

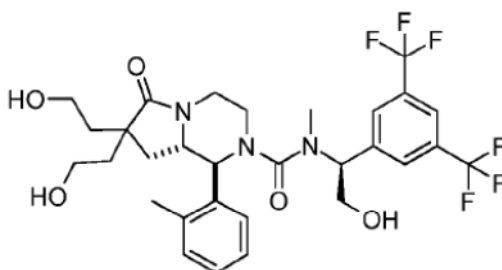
30



5 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 77 (100 mg, 0.18 mmol) en DCM (30 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (137 mg, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 85 (10 mg, rendimiento: 20%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.76 (m, 8H), 1.40 (m, 3H). m/z (ES+): 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 86: Compuesto 86

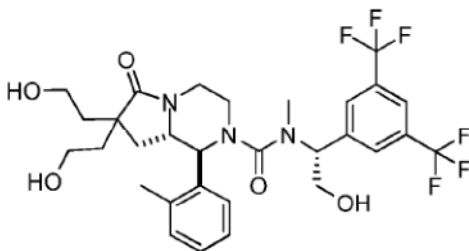
(1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-oxa-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



15
20 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 87 (100 mg, 0.16 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (62 mg, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 86 (20 mg, rendimiento: 51%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 5.37 (q, 1H), 4.06 (m, 3H), 3.71 (m, 5H), 3.47 (m, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.52 (s, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 6H). m/z (ES+): 632 [M+H]⁺.

Ejemplo 87: Compuesto 87

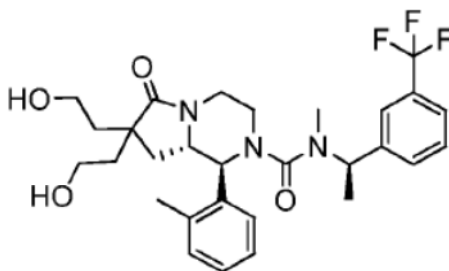
25 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-oxa-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



5 Una corriente lenta de **O**₃ en **O**₂ se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 90 (70 mg, 0.11 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con **N**₂ para eliminar el exceso de **O**₃ seguido por adición de **NaBH**₄ (125 mg, 3.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 87 (20 mg, rendimiento: 51%). ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.20 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.88 (m, 4H).
10 m/z (ES⁺): 632 [M+H]⁺.

Ejemplo 88: Compuesto 88

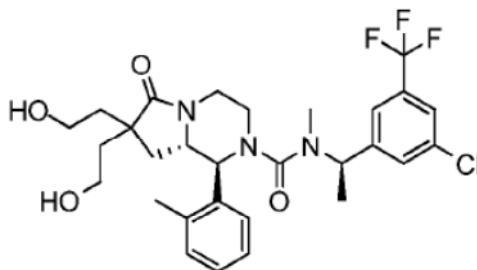
(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



15
20 Una corriente lenta de **O**₃ en **O**₂ se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 91 (82 mg, 0.15 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con **N**₂ para eliminar el exceso de **O**₃ seguido por adición de **NaBH**₄ (60 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (33 mg, rendimiento: 40%). ¹H RMN (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 5.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.79 (dt, *J* = 28.9, 11.4, 5.8 Hz, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.32 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 11.8, 9.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (s, 4H),
25 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); m/z (ES⁺): 548 [M+H]⁺.

Ejemplo 89: Compuesto 89

(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

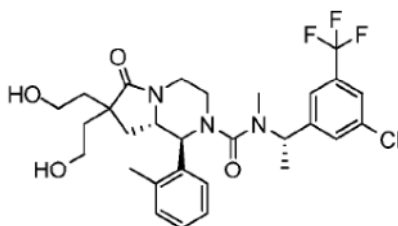


Una corriente lenta de **O**₃ en **O**₂ se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 95 (65 mg, 0.11 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con **N**₂ para eliminar el exceso de **O**₃ seguido por adición de NaBH₄ (44 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16.4 mg, rendimiento: 25%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 5.49 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 18.9, 11.3 Hz, 2H), 3.80 (ddt, *J* = 23.3, 11.3, 6.0 Hz, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.32 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.91 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.83 (dd, *J* = 6.2, 3.9 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); *m/z* (ES⁺): 582 [M+H]⁺.

Ejemplo 90: Compuesto 90

(1*S*,8*aS*)-*N*-((*S*)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida

15

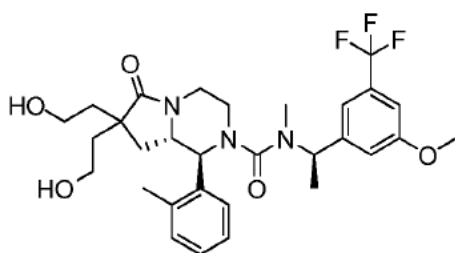


Una corriente lenta de **O**₃ en **O**₂ se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 96 (50 mg, 0.088 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con **N**₂ para eliminar el exceso de **O**₃ seguido por adición de NaBH₄ (67 mg, 1.75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 20%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 16.3, 10.8, 5.8 Hz, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.15 (td, *J* = 12.5, 3.3 Hz, 1H), 2.95 (td, *J* = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.85 (dd, *J* = 13.4, 7.3 Hz, 2H), 1.74 (ddd, *J* = 26.5, 13.8, 7.1 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (m, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H); *m/z* (ES⁺): 582 [M+H]⁺.

Ejemplo 91: Compuesto 91

(1*S*,8*aS*)-7,7-bis(2-hidroxietil)-*N*-((*R*)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxamida

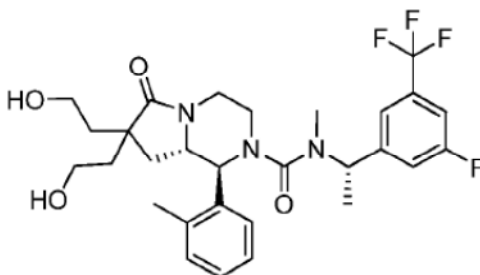
30



Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 100 (100 mg, 0.18 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (137 mg, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 9.6%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 18.1$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.47 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 16.7, 11.4$ Hz, 2H), 3.91 (m, 7H), 3.60 (dt, $J = 11.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.43 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (s, 4H), 1.98 (m, 6H), 1.32 (t, $J = 13.3$ Hz, 3H); m/z (ES+): 578 [M+H]⁺.

Ejemplo 92: Compuesto 92

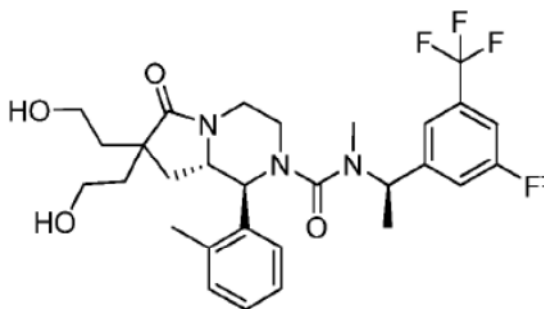
(1S,8aS)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrololo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-carboxamida



Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 103 (70 mg, 0.126 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (96 mg, 2.52 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 28%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.52 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 11.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 12.1, 9.4$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); m/z (ES+): 566 [M+H]⁺.

Ejemplo 93: Compuesto 93

(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-*o*-toluilhexahidropirrololo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-carboxamida

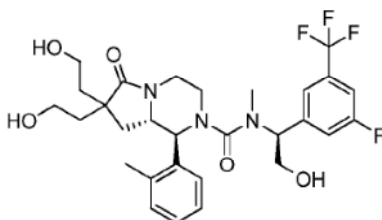


Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 104 (65 mg, 0.11 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (44 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 28%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 19.0, 11.3$ Hz, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.02 (td, $J = 11.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.84 (dd, $J = 12.6, 5.6$ Hz, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); m/z (ES+): 566 [M+H] $^+$.

Ejemplo 94: Compuesto 94

(1S,8aS)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

15



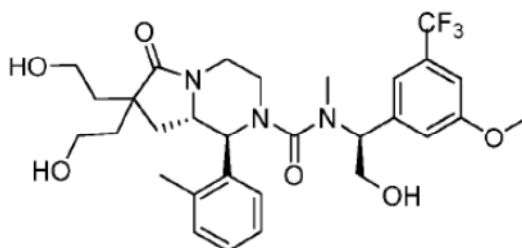
Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 105 (65 mg, 0.11 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (44 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (28.8 mg, rendimiento: 35%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29 (s, 2H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.95 (s, 1H), 1.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.84 (s, 4H), 1.73 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.28 (s, 1H); m/z (ES+): 582 [M+H] $^+$.

25

Ejemplo 95: Compuesto 95

(1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

30

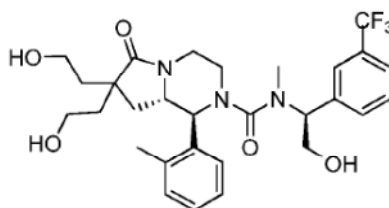


5 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 109 (60 mg, 0.103 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (78 mg, 2.06 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 32.7%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.33 (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 17.0, 7.1$ Hz, 3H), 3.85 (dd, $J = 20.8, 9.4$ Hz, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (m, 3H), 3.16 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (dd, $J = 13.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.94 (m, 5H), 1.75 (m, 1H); m/z (ES $^+$): 594 [M+H] $^+$.

Ejemplo 96: Compuesto 96

(1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

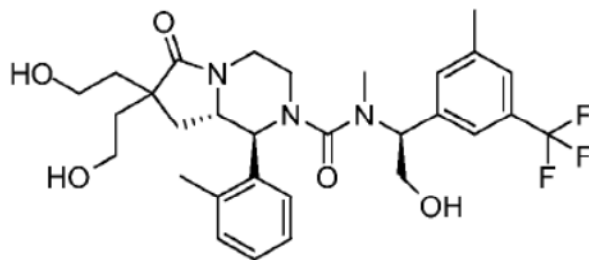
15



20 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 114 (50 mg, 0.09 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (70 mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 20%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO$) δ ppm 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 5.02 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.95 (dt, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 16.7, 11.4$ Hz, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 16.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 19.0, 10.2$ Hz, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.12 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.68 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.70 (dd, $J = 15.0, 7.3$ Hz, 2H), 1.50 (dt, $J = 20.3, 10.3$ Hz, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.93 – 0.83 (m, 1H); m/z (ES $^+$): 564 [M+H] $^+$.

Ejemplo 111: Compuesto 111

30 (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

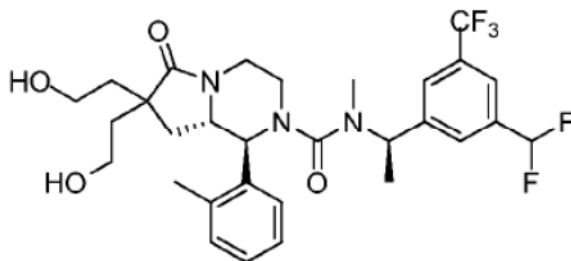


5 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 117 (74 mg, 0.11 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (70 mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 23%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30 (dd, $J = 15.0, 3.9$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 9.7$ Hz, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.36 (dd, $J = 9.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 10.2$ Hz, 3H), 3.93 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 15.1, 10.3$ Hz, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.27 (s, 1H); m/z (ES $^+$): 578 [M+H] $^+$.

Ejemplo 97: Compuesto 97

(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-oxa-6,8-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazina-2-carboxamida

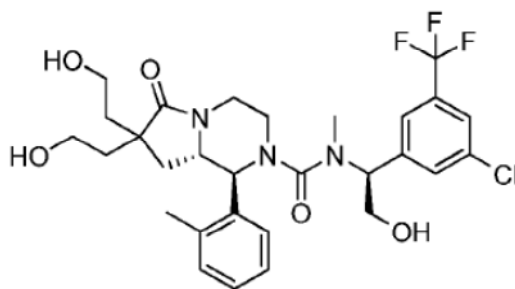
15



20 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 125 (70 mg, 0.12 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (44 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 20%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 20.3, 12.9$ Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.59 (t, $J = 55.9$ Hz, 1H), 5.53 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.15 (td, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 11.8, 9.0$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.97 (m, 3H), 1.83 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); m/z (ES $^+$): 598 [M+H] $^+$.

Ejemplo 98: Compuesto 98

30 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-oxa-6,8-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazina-2-carboxamida

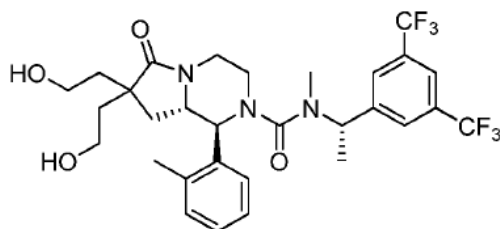


5 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 130 (80 mg, 0.14 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (44 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 18%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.02 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.94 (m, 4H), 3.61 (s, 1H), 3.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 19.9, 7.1$ Hz, 4H), 1.75 (s, 4H), 1.29 (s, 2H); m/z (ES+): 598 [M+H] $^+$.

Ejemplo 99: Compuesto 99

(1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

15

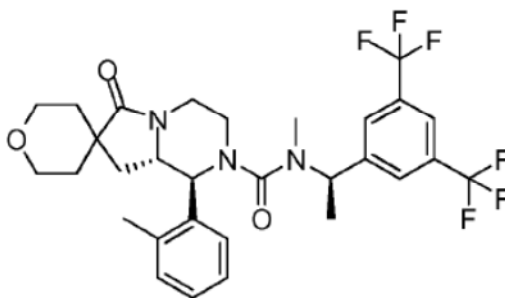


20 Una corriente lenta de O_3 en O_2 se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 135 (40 mg, 0.066 mmol) en DCM (10 mL) a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N_2 para eliminar el exceso de O_3 seguido por adición de $NaBH_4$ (76 mg, 1.98 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 35%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.60 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.87 (m, 6H), 1.29 (m, 3H); m/z (ES+): 616 [M+H] $^+$.

25

Ejemplo 100: Compuesto 100

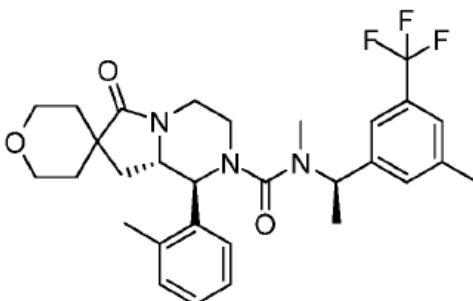
(1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrololo[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida



5 A una solución de (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida (70 mg, 0.11 mmol) en 5 mL de DCM, se agregó MsCl (38 mg, 0.33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1.5 h, **y se concentró** en alto vacío. El residuo se trató con mezcla de H₂O (5 mL) y TEA (0.5 mL) y luego se calentó hasta 65 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 15 mL) y las capas orgánicas se secaron **sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 23%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.22 (m, 4H), 5.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 13.4, 6.3 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.05 (td, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.91 (dt, J = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.11 (dd, J = 17.6, 6.9 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 17.0, 7.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.31 (t, J = 8.1 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H), 0.86 (s, 2H); m/z (ES⁺): 598 [M+H]⁺.

Ejemplo 101: Compuesto 101

15 (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrololo[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida

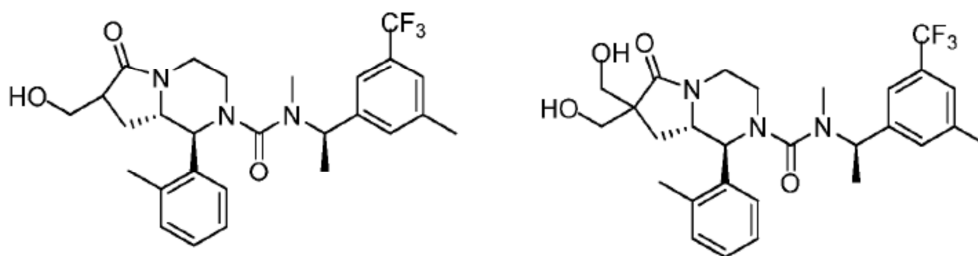


20 A una solución de (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida (56 mg, 0.1 mmol) en 5 mL de DCM, se agregó MsCl (38 mg, 0.33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1.5 h, **y se concentró** en alto vacío. El residuo se trató con mezcla de H₂O (5 mL) y TEA (0.5 mL) y luego se calentó hasta 65 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 15 mL) y las capas orgánicas se secaron **sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16 mg, rendimiento: 29%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 5.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.69 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.49 (m, 7H); m/z (ES⁺): 544 [M+H]⁺.

Ejemplo 102 y 103: Compuesto 102 y 103

30 (1S,8aS)-7-(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

(1S,8aS)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



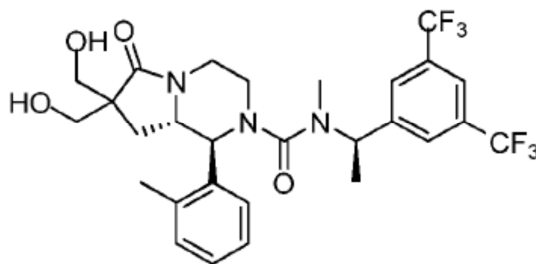
5 A una solución de Intermediario 136 (200 mg, 0.375 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C se agregó LiBH_4 (16 mg, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar

10 mono-hidroxi metil sustituido compuesto 102 (15 mg, rendimiento: 8%) y bis-hidroxi metil sustituido compuesto 103 (8 mg, rendimiento: 4%). Compuesto 102: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.40 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.81 (dt, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.64 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.91 (td, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (ddd, $J = 12.8, 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); m/z (ES+): 504 [M+H]⁺. Compuesto 103: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.83 – 3.69 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 3.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 20.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 11.9, 8.8$ Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (d, $J = 14.3$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.75 (dd, $J = 13.6, 7.9$ Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); m/z (ES+): 534 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 104: Compuesto 104

(1*S*,8*aS*)-*N*-((*R*)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroxi metil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluilitetrahidro-1'*H*-espiro[piperidin-4,7'-pirrolo[1,2-*a*]pirazin]-2'(1*H*)-carboxamida

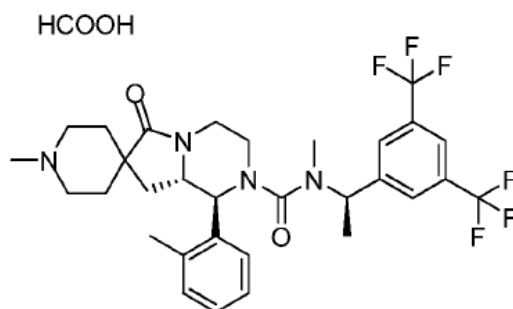


20

25 A una solución de Intermediario 137 (166 mg, 0.26 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 °C se agregó LiBH_4 (11 mg, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6 mg, rendimiento: 3.9%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.70 (s, 3H), 7.47 (s, 6H), 7.19 (m, 13H), 5.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.06 (dd, $J = 20.7, 11.4$ Hz, 6H), 3.92 (m, 15H), 3.30 (m, 10H), 2.65 (d, $J = 24.4$ Hz, 11H), 2.46 (d, $J = 14.0$ Hz, 9H), 2.15 (s, 3H), 1.77 (dd, $J = 13.5, 7.9$ Hz, 4H), 1.62 (m, 3H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 10H); m/z (ES+): 588 [M+H]⁺.

Ejemplo 105: Compuesto 105

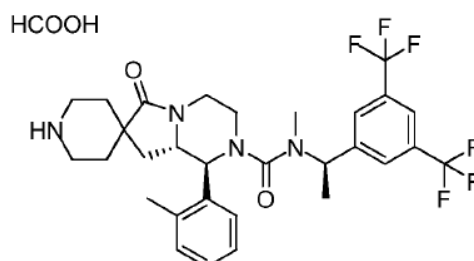
30 (1'*S*,8*a*'*S*)-*N*-((*R*)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-*N*,1-dimetil-6'-oxo-1'-*o*-toluilitetrahidro-1'*H*-espiro[piperidin-4,7'-pirrolo[1,2-*a*]pirazin]-2'(6'*H*)-carboxamida, **sal de ácido fórmico**



5 A una solución de (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida (70 mg, 0.11 mmol) en DCM (5 mL), se agregó MsCl (38 mg, 0.33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1.5 h, **y se concentró** en alto vacío. El residuo se trató con mezcla de clorhidrato de metanamina (10 mg, 0.15 mmol) en TEA (0.5 mL) y luego se calentó hasta 65 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 15 mL) y las capas orgánicas se secaron **sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 20%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (ddd, J = 19.6, 11.8, 7.5 Hz, 4H), 5.56 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.06 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 13.5, 7.9 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H); m/z (ES+): 611 [M-HCOOH+H]⁺.

Ejemplo 106: Compuesto 106

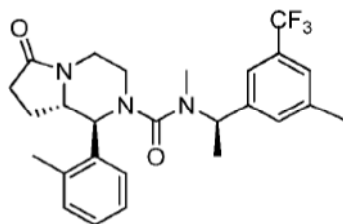
15 (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluil tetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrolo[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida, **sal de ácido fórmico**



20 A una solución de (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluil tetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrolo[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida (70 mg, 0.11 mmol) en DCM (5 mL), se agregó MsCl (38 mg, 0.33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1.5 h, **y se concentró** en alto vacío. El residuo se trató con NH₄OH (19 mg, 0.15 mmol) y luego se calentó hasta 65 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y las capas orgánicas se secaron **sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 20%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 5.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 23.4, 8.7 Hz, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 13.1, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.95 (dt, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H); m/z (ES+): 597 [M-HCOOH +H]⁺.

Ejemplo 107: Compuesto 107

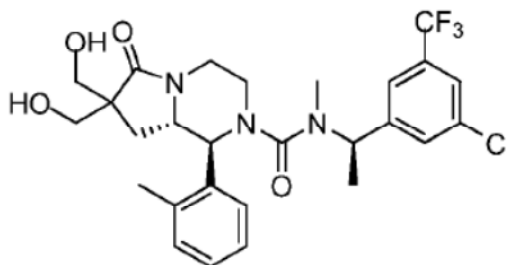
30 (1S,8aS)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluil hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



5 A una solución de trifosgeno (254 mg, 0.87 mmol) en EtOAc (5 mL) a 0 °C se agregó solución de (1S,8aS)-1-*o*-toluylhexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-6(7H)-ona (400 mg, 1.73 mmol), DMAP (21 mg, 0.173 mmol) y TEA (524 mg, 5.19 mmol en EtOAc (5 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-*N*-metil-1-(3-metil-5-(trifluorometil) fenil)etanamina (563 mg, 2.6 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (524 mg, 5.19 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (350 mg, rendimiento: 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (ddd, *J* = 17.5, 10.0, 4.2 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.48 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 17.0, 7.3 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.11 (td, *J* = 12.4, 2.7 Hz, 1H), 2.95 (td, *J* = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 17.1, 13.1, 9.4 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* (ES⁺): 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 108: Compuesto 108

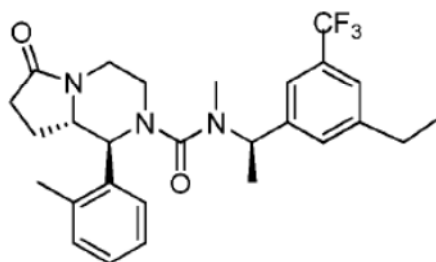
15 (1S,8aS)-*N*-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroxi)metil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluylhexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-carboxamida



20 A una solución de Intermediario 138 (220 mg, 0.36 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 °C se agregó LiBH₄ (16 mg, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50 (s, 1H), 7.26 (m, 6H), 5.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 18.0, 11.7 Hz, 2H), 3.73 (ddd, *J* = 31.7, 29.7, 10.8 Hz, 5H), 3.37 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H); *m/z* (ES⁺): 554 [M+H]⁺.

Ejemplo 109: Compuesto 109

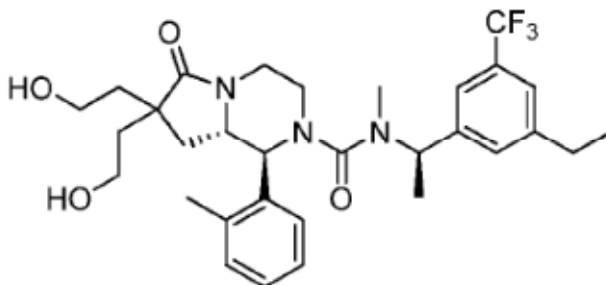
(1S,8aS)-*N*-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-*N*-metil-6-oxo-1-*o*-toluylhexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-carboxamida



- 5 A una solución de trifosgeno (47 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (2 mL) a 0 °C se agregó solución de (1S,8aS)-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (74 mg, 0.32 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)-N-metiletanamina (111 mg, 0.48 mmol) en EtOAc (2 mL) y TEA (97 mg, 0.963 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento: 17%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 14.9, 7.3 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.49 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 20.6, 11.3 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 16.8, 7.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.95 (td, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 2.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 1.84 (ddd, J = 16.7, 13.0, 3.9 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 17.3, 13.1, 9.3 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); m/z (ES⁺): 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 110: Compuesto 110

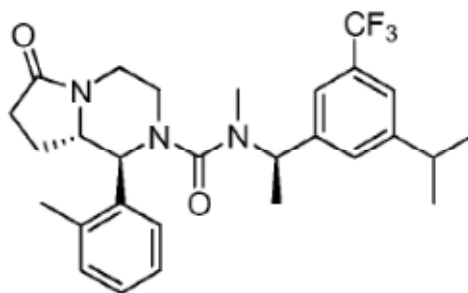
- 15 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida



- 20 Una corriente lenta de O₃ en O₂ se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 141 (78 mg, 0.14 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N₂ para eliminar el exceso de O₃ seguido por adición de NaBH₄ (76 mg, 1.98 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de la detención con agua, la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 16%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.34 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.70 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 1.84 (m, 7H), 1.35 (m, 2H), 1.20 (m, 3H); m/z (ES⁺): 576 [M+H]⁺.

Ejemplo 112: Compuesto 112

- 30 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

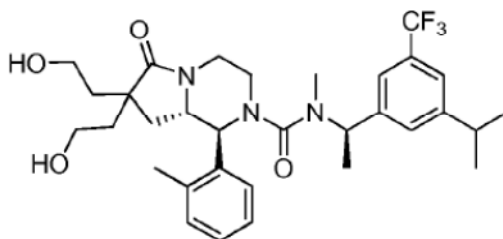


5 A una solución de trifosgeno (72 mg, 0.242 mmol) en EtOAc (5 mL) a 0 °C se agregó solución de (1S,8aS)-1-ótoluilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (112 mg, 0.484 mmol), DMAP (6.2 mg, 0.05 mmol) y TEA (151 mg, 1.5 mmol) en EtOAc (15 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h, seguido por adición de (R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil) fenil)-N-metiletanamina (142 mg, 0.58 mmol) en EtOAc (10 mL) y TEA (151 mg, 1.5 mmol). La reacción se agitó entonces a 50 °C durante 48 h y se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de HCl 1N, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento: 25%) como un sólido de color amarillo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.15 (m, 5H), 5.48 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.37(m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.22 (m, 3H); m/z (ES⁺): 502 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 113: Compuesto 113

(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-ótoluilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida

15



20 Una corriente lenta de O₃ en O₂ se pasó a través de una solución enfriada de Intermediario 145 (100 mg, 0.172 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C hasta que persistió un color azul pálido. La reacción se purgó con N₂ para eliminar el exceso de O₃ seguido por adición de NaBH₄ (65 mg, 1.72 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La reacción se detuvo con agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, **se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró** en alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado (20 mg, rendimiento: 20%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.10 (m, 5H), 5.46 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.66 (m, 7H), 1.33 (m, 3H), 1.20 (m, 3H); m/z (ES⁺): 590 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 120

Medición de movilización intracelular [Ca²⁺] mediada por el receptor NK1 en células U251 MG utilizando FLIPR

30 Las células U251MG se sembraron en placas de 364 pozos de fondo transparente negro amurallado (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Alemania) a una densidad de 15,000 células/pozo en 50 µl de medio de cultivo y cultivadas durante la noche en una incubadora de CO₂ al 5% a 37°C. Las células se cargaron entonces con el colorante sensible al calcio Fluo-4 (Invitrogen) a 1 µM en regulador, que contenía 0,04% de Pluronic F-127 (Sigma-Aldrich), y probenecid 2,5 mM (Sigma-Aldrich) durante 60 min en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. Posteriormente, las células se lavaron tres veces en regulador de lavado que contenía HEPES 20 mM y probenecid 2.5 mM pH 7.3. Las diluciones en serie de compuestos de prueba en regulador de ensayo que contenía 2% de dimetilsulfóxido (concentración final en la placa de la célula es DMSO al 0.5%) y/o agonista fueron entonces

35

transferidas automáticamente con pipeta en cada pozo de prueba, y se registró el pico de la intensidad de fluorescencia (I_{ex} , 488 nm; I_{em} , 540 nm) por el instrumento FLIPR (Molecular Devices) durante aproximadamente 5 min. **Para medir** la potencia antagonista, las placas de células se incubaron primero con el compuesto de prueba y la fluorescencia intracelular se registró durante 5 minutos para comprobar un efecto agonista potencial del compuesto de prueba. Las placas de células se retiraron rápidamente del instrumento FLIPR y se incubaron durante 10 minutos adicionales a 37°C antes de ser trasladados de vuelta al instrumento FLIPR para la adición de Sustancia P (EC_{80}). La respuesta se midió como el cambio de fluorescencia relativa pico después de la adición del agonista.

El % de efecto en relación con el Compuesto se normalizó a la respuesta máxima evocada por Aprepitant 100 nM en presencia de la EC_{80} de la Sustancia P y la potencia antagonista determinada por regresión no lineal utilizando GraphPad Prism (versión 5) o el modelo logístico de cuatro parámetros en XLfit (IDBS, Guilford, Reino Unido) para Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA). El valor de IC_{50} se define como la concentración molar de un compuesto de prueba que produce una respuesta a medio camino entre la parte superior ajustada y la parte inferior ajustada. $pCI_{50} = -\log IC_{50}$

La Fórmula se lista como sigue:

$$15 \quad \text{Ajuste (\% de Efecto calculado)} = (A + ((B - A) / (1 + ((C/X)^D)))$$

A: valor inferior

B: valor superior

C: concentración del compuesto de prueba

X: IC_{50} relativo

20 D: Coeficiente de pendiente de colina

Ref: Sullivan E, Tucker EM, and Dale IL. Measurement of $[Ca^{2+}]$ using the Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR). *Methods Mol Biol* 114: 125–133, 1999.

Los compuestos de la presente invención se probaron de acuerdo con el ejemplo 120.

Los resultados se reportan en la Tabla 1.

25 Ejemplo 121

Relación de extracción hepática a partir de aclaramiento intrínseco hepático después de la incubación en microsomas hepáticos humanos

El procedimiento general consiste de un sistema de incubación automatizado y análisis por LC–MS/MS con microsomas de hígado humano. Los microsomas de hígado humano se descongelan rápidamente en un baño de agua a 37°C y se mantuvieron en hielo hasta su uso. Los microsomas de hígado humano se diluyen con regulador de fosfato de potasio 50 mM pH 7.4 a una concentración de proteína de 0.55 mg/mL. Los compuestos de prueba y controles positivos (verapamilo y Dextrometorfan, controles positivos para CYP3A4 para las isoformas de CYP2D6, respectivamente) se disuelven en metanol (u otro solvente apropiado, si es necesario) con el fin de obtener una solución de 5 mM, que se diluye adicionalmente a la concentración de 50 μ M. Las soluciones de reserva se prepararan inmediatamente antes de la prueba.

Se agregan 5 μ L de 50 μ M compuestos de prueba y controles a 445 μ L de la solución de microsomas 0.55mg/mL y la mezcla de incubación se precalienta a 37°C durante 5 minutos. Las reacciones de incubación se inician mediante la adición de 50 μ L de sistema de regeneración de NADPH precalentado a las mezclas de incubación. Se tomarán alícuotas de 50 μ L de las mezclas de incubación en: 0, 3, 6, 9, 15 y 30 minutos y las reacciones se detienen mediante la adición de 100 μ L de ACN que contiene Rolipram, usado como Estándar Interno genérico (IS). Las muestras se diluyen entonces con 120 μ L de agua Milli-Q y se centrifugan a 3000 rpm durante 10 minutos, antes del análisis por LC–MS/MS.

Eliminación intrínseca.

Las áreas de los picos integrados para los compuestos de prueba en los puntos de tiempo seleccionados se dividen por las respectivas áreas de los picos del IS y el porcentaje del original restante se calcula mediante la normalización de la relación de área de pico del original a IS en 0 minutos. La constante de la tasa observada (k_{obs}) para la degradación del original se calcula mediante la determinación de la pendiente de la línea de la gráfica del logaritmo natural de porcentaje original restante versus el tiempo de incubación. Se estima la eliminación a partir de la tasa de

agotamiento (min^{-1}) y el volumen de la incubación (mL)., Esto es escalado para la proteína en la incubación en relación con el del hígado intacto, para todas las especies ($\text{mL}/\text{min}/\text{g}$ de hígado).

$$Clint = Tasa/min * \left(\frac{\text{mL de incubación}}{0.5 \text{ mg de proteína}} \right) * \frac{52.5 \text{ media mg de proteína}}{\text{g de hígado}}$$

5

Los valores para el Clint in vitro en humanos se expresan con $\text{mL}/\text{min}/\text{g}$ de hígado.

Suponiendo un peso del hígado de 25.7 g/kg y un flujo sanguíneo hepático de 20.7 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$, la relación de extracción hepática, Eh, se puede derivar de la Clint humana in vitro:

$$Eh = \frac{(Clint * 25.7) * 20.7}{(Clint * 25.7) + 20.7} / 20.7$$

10

Por ejemplo, un Clint humano in vitro de 2.4 $\text{mL}/\text{min}/\text{g}$ de hígado corresponde a una relación de extracción hepática de 75%. Algunos compuestos de la presente invención se probaron de acuerdo con el Ejemplo 121. Los resultados se presentan en la Tabla 1

Tabla 1

Compuesto	Nombre	U251MG (FLIPR pIC_{50})	Clint Humano in vitro ($\text{mL}/\text{min}/\text{g}$ de hígado)
1	N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8,19	
2	N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7,11	
3	N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8,86	9.5
4	N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7,09	
5	N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8,13	
6	N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	<7	
7	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-oxo-octahidro-1H-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxamida	8,97	
8	Ácido 2-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil)(metil)carbamoil-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxílico	7,21	
9	(1S,8aS)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	10,46	4.5

ES 2 568 909 T3

10	(1R,8aR)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7,89	
11	2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo	9,09	
12	2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo	8,75	
13	2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo	8,38	
14	2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo	10,16	
15	2-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato	10	
16	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida de metilo	9,64	
17	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7,55	
18	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,22	2.8
19	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8,43	
20	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8,78	
21	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	10,39	
22	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	10,29	0.8
23	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	10,11	
24	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8,87	
25	2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7-dicarboxamida	7,64	
26	2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7-dicarboxamida	9,18	1.0

27	Sal de ácido metanosulfónico N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7,23	
28	Sal de ácido N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida metanosulfónico	9,04	
29	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,4	6.4
30	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,42	2.4
31	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,29	
32	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-7-metiliden-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,36	
33	N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,8	
34	N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7,81	
35	N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,7	
36	N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil}-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,14	
37	7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,51	
38	N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida como sal de ácido metanosulfónico	9,71	3.3
39	Sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8,54	
40	Sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8,11	
41	Sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,65	2.9
42	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	10,02	
43	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,28	3.7

44	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	10,16	2.6
45	(3'aS,4'S)-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolo[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida	9,78	1.9
46	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolo[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida	8,34	
47	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolo[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida	10,03	0.4
48	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,65	
49	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9,46	1.9
50	N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	9.65	2.9
51	N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	9.92	
52	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9.29	3.1
53	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	8.61	
54	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	9.92	9.5
55	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	9.82	2.4
56	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	9.95	0.34
57	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	8.82	
58	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	7.94	
59	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	7.22	
60	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2- carboxamida	9.47	6.1
61	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	<7	

ES 2 568 909 T3

62	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9.02	
63	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9.49	11
64	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7.37	
65	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7.52	
66	N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	10.1	4.2
67	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9.69	
68	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8.35	
69	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9.67	
70	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7.18	
71	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	7.55	
72	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	8.09	
73	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	9.97	
74	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	10.05	
75	N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida	10.5	32
76	(1S,8aS)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.83	12
77	(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-N-(3-metil-5-(trifluorometil)bencil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.2	15
78	(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-(3-metoksi-5-(trifluorometil)bencil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.95	4.6
79	(1S,8aS)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.98	14

80	(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluil- N-(3-(trifluorometil)bencil)hexahidropirrolo[1, 2-a]pirazin- 2(1H)-carboxamida	9.33	
81	(1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroxiopropil)-7,7- bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.92	
82	(1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroxiopropil)-7,7- bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.95	
83	(1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-7,7-bis(2- hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin- 2(1H)-carboxamida	9.88	7.8
84	(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-N-((S)-1-(3-metil- 5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.2	8.5
85	(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil- 5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.1	17
86	(1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7- bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.89	2.8
87	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7- bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.69	
88	(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-((R)- 1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)hexahidropirrolo[1,2-a] pirazin- 2(1H)-carboxamida	10.2	13
89	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2- hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.90	15
90	(1S,8aS)-N-((S)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2- hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.4	7.6
91	(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-((R)-1-(3-metoxi- 5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o- toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.2	8.5
92	(1S,8aS)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2- hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.8	11
93	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2- hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.1	10
94	(1S,8aS)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7- bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.3	3.4
95	(1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7- bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.81	2.1

ES 2 568 909 T3

96	(1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.1	4.8
97	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.3	14
98	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.93	4.0
99	(1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamid	9.78	5.4
100	(1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida	9.90	3.0
101	(1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida	10.6	6.9
102	(1S,8aS)-7-(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.67	5.6
103	(1S,8aS)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.1	4.8
104	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.0	3.1
105	sal de ácido fórmico (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N,1-dimetil-6'-oxo-1'-o-toluiltetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida	9.62	1.2
106	sal de ácido fórmico (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiltetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida	9.94	0.19
107	(1S,8aS)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	9.97	9.2
108	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.5	4.3
109	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.0	13
110	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.2	13
111	(1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxi-etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.21	3.7
112	(1S,8aS)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.5	51

113	(1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etyl)-N-metil-6-oxo-1-o- toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida	10.5	56
-----	--	------	----

Ejemplo 122

Modelo de rascado del jerbo

- 5 Algunos compuestos de la presente invención se probaron en el modelo de rascado del jerbo para evaluar el efecto de los compuestos en el comportamiento de rascado inducido en gerbo mediante la administración de GR73632 (5-Aminopentanoil-L-fenilalanil- L-fenilalanil-L-prolil-L-(N-metil)leucil-L-metioninamida), un selectivo agonista del receptor NK-1. El jerbo fue seleccionado para este estudio, ya que estas especies comparten más alta homología con el humano en términos de farmacología del receptor NK-1 en comparación con otros roedores de laboratorio.

Procedimiento experimental

- 10 El día antes de la prueba, los animales (machos jerbos de Mongolia) se afeitaron en la parte rostral de la espalda (aproximadamente en el nivel intraescapular) para exponer la piel alrededor del área de la inyección de GR73632.

- 15 Cada compuesto de prueba se probó en 11 o 12 animales. En el día de la prueba, los jerbos (cuatro animales simultáneamente) se pusieron en una jaula de Plexiglás (42 x 42 x 35 cm) compuesta de cuatro celdas (20.5 x 20.5 x 35 cm) durante 10 minutos de habituación. Después de este período, el compuesto de prueba (1% p/v en acetona y transcutol 9:1) se aplicó tópicamente en el área afeitada en un volumen de 20 µL. La aplicación tópica se realizó usando una jeringa Hamilton (25 µl) y una plantilla cuadrada de papel impermeable (1.5 x 1.5 cm) para permitir la aplicación sobre un área definida de la piel (2.25 cm²). Después de 20 minutos los animales recibieron una inyección intradérmica (i.d.) de GR 73632 (100 mmol/100 µl en NaCl al 0.9%) en el centro del área pretratada y se alojaron individualmente para evitar que los animales se rozaran la piel unos con otros. La inyección i.d. se hizo con una jeringa Hamilton (250 µL) conectado a una aguja de calibre 27. Inmediatamente después de la inyección, los animales se colocaron de nuevo en la misma celda de la jaula de Plexiglás que se habituaron previamente y su comportamiento se grabó en vídeo de forma remota durante 30 minutos. El experimentador se mantuvo fuera de la sala de observación con el fin de minimizar las molestias a los animales. El vídeo fue analizado subsecuentemente para establecer el comportamiento de rascado. Se contó el rascado de la zona de la inyección por las patas traseras, mientras que se ignoró el rascado de otros sitios tales como las orejas y el hocico. Los episodios de rascado se midieron en intervalos de tiempo de 10 minutos, para un total de 30 minutos.

Los resultados se expresaron como valor medio ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de una vía seguido por la prueba post hoc LSD con la excepción que se realizó el análisis del transcurso del tiempo para un ANOVA con medidas repetidas, seguido por prueba post hoc LSD.

30 Resultados

La Figura 1 y la Figura 1A muestra que la aplicación tópica de Compuesto 9 y el Compuesto 44 fueron capaces de atenuar el rascado inducido en jerbos por el agonista selectivo de NK-1 (GR 73632).

- 35 El transcurso del tiempo de comportamientos de rascado durante 30 minutos después de la inyección intradérmica de GR73632 (100 nmol/100 µl) se muestra en la Figura 1. La medida repetida ANOVA mostró que GR73632 indujo un aumento en el número de rascados [tratamiento: $F(1.3) = 15.36$, $p < 0.001$; tiempo: $F(1.2) = 57.79$, $p < 0.001$; tiempo x tratamiento: $F(1.6) = 10.30$, $p < 0.001$]. En particular, el análisis post hoc de LSD reveló un efecto de pico de GR73632 dentro de los primeros 10 minutos y este efecto se mantuvo durante el segundo intervalo de 10 minutos.

- 40 El efecto del Compuesto 9 y del Compuesto 44 durante los primeros 10 minutos del modelo de rascado se muestra en la Figura 1a. Una análisis ANOVA de una vía reveló una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento [$F(1.3) = 13.33$, $p < 0.001$]. La prueba post hoc reveló un efecto estadísticamente significativo para el compuesto 9 ($p < 0.05$) y el compuesto 44 ($p < 0.001$).

La Figura 2 y la Figura 2a muestran que la aplicación tópica del Compuesto 54 y del Compuesto 60 fue capaz de atenuar el rascado inducido en jerbos por el agonista selectivo de NK-1 (GR73632).

- 45 El transcurso de tiempo de comportamientos de rascado durante 30 minutos después de la inyección intradérmica de GR73632 (100 nmol/100 µL) se muestra en la Figura 2. El análisis estadístico ANOVA de medida repetida mostró que GR73632 indujo un incremento del rascado [tratamiento: $F(1.4) = 12.54$, $p < 0.01$; tiempo: $F(1.2) = 80.77$, $p < 0.001$; tiempo x tratamiento: $F(1.8) = 5.58$, $p < 0.001$]. En particular, el análisis post hoc de LSD reveló un efecto pico de GR73632 dentro de los primeros 10 minutos que se mantuvo durante el segundo intervalo de 10 minutos

El efecto del Compuesto 54 y del Compuesto 60 durante los primeros 10 minutos del modelo de rascado se muestra en la Figura 2a. Un análisis ANOVA de una vía mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento [$F(1.4) = 7.57, p < 0.001$]. La prueba post hoc reveló un efecto estadísticamente significativo para el compuesto 60 ($p < 0.01$), el compuesto 54 ($p < 0.01$) y para el compuesto de referencia, Aprepitant ($p < 0.01$).

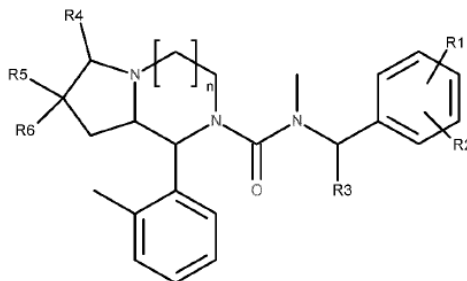
- 5 La Figura 3 y la Figura 3a muestran que la aplicación tópica del Compuesto 38 y del Compuesto 55 no fue capaz de atenuar el rascado inducido en jerbos por el agonista selectivo de NK-1 (GR73632)

- 10 El transcurso temporal del comportamiento de rascado durante 30 minutos después de la inyección intradérmica de GR73632 (100 nmol/10 μ L) se muestra en la Figura 3. El análisis estadístico ANOVA de medición repetida mostró que GR73632 indujo un incremento del rascado [tratamiento: $F(1.3) = 7.47, p < 0.001$; tiempo: $F(1.2) = 79.22, p < 0.001$; tiempo x tratamiento: $F(1.6) = 6.47, p < 0.001$]. En particular, el análisis post hoc de LSD reveló un efecto máximo de GR73632 dentro de los primeros 10 minutos.

- 15 El efecto del Compuesto 38 y del Compuesto 55 en los primeros 10 minutos del modelo de rascado se muestra en la Figura 3a. El análisis estadístico ANOVA de una vía reveló diferencias significativas entre los grupos de tratamiento [$F(1.3) = 7.43, p < 0.001$]. La prueba post hoc mostró solamente un efecto significativo para la inducción de comportamiento de rascado por GR 73632 ($p < 0.001$) en comparación con el vehículo. Sin embargo, ni el Compuesto 38 ni el Compuesto 55 mostraron ningún efecto estadísticamente significativo en la reducción de comportamiento de rascado inducido por GR73632.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula general A



A

5 en donde

n es 1 o 2;

R1 y R2 son independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, CD₃ o halógeno;

R3 es hidrógeno, C(=O)OR7 o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR8R9;

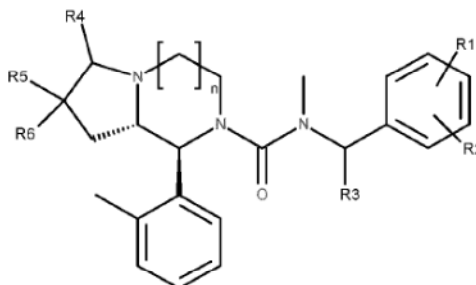
R4 es hidrógeno u oxo;

10 R5 y R6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, NR8R9, C(=O)R7, C(=O)OR7, C(=O)NR8R9, C₁₋₄ alquilo, en donde dicho C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo, NR8R9 o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo o C(=O)R7; o R5 y R6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman =CH₂ o un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo;

15 R7 es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R8 y R9 son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, o R8 y R9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general A(i)

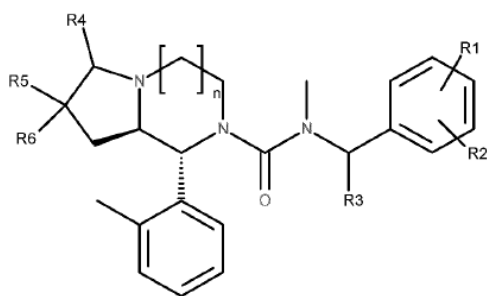


A(i)

20

en donde n, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se indica en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general A(ii)



A(ii)

en donde n, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se indica en la reivindicación 1,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–3, en donde n es 1.

5 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–4, en donde R4 es oxo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–4, en donde R4 es hidrógeno.

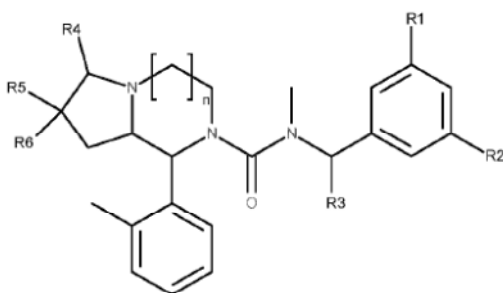
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–6, en donde R3 es hidrógeno, CH₃, CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, COOCH₃ o CH₂N(CH₃)₂.

10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R5 y R6 son ambos hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1–7, en donde R5 es hidrógeno, CH₃, CH₂OH o CH₂CH₂OH, y R6 es COOH, COOCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CON(CH₃)₂ o CH₂–morfolina, CH₂–pirrolidina, CH₂–piperazina opcionalmente sustituida con acetilo, o CH₂–piperidina.

15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R5 y R6, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman =CH₂, un anillo de piperidina opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo, o un anillo de tetrahidropirano.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–10 de fórmula general A(iii)



A(iii)

en donde n, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se indica en la reivindicación 1,

20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R1 es hidrógeno, CH₃, fluoro o trifluorometilo.

13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde R2 es hidrógeno, cloro, CH₃, CH₂CH₃, isopropilo, OCH₃, difluorometilo o trifluorometilo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde R1 y R2 son ambos trifluorometilo.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde R1 es trifluorometilo y R2 es metilo, etilo o isopropilo.
- 5 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 seleccionado del grupo que consiste de
- N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 10 N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 15 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-oxo-octahidro-1H-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxamida,
- ácido 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxílico,
- 20 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 25 (1R,8aR)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
- 30 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
- 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
- 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
- 35 2-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}(metil)carbamoil)-7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol{1,2-a}piperazin-7-carboxilato de metilo,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 40 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 5 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 10 2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7-dicarboxamida,
- 2-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2-N,7-N,7-N,7-tetrametil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7-dicarboxamida,
- 15 sal de ácido metanosulfónico N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- sal de ácido metanosulfónico N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 20 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-etil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 25 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-7-metiliden-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil]-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil]-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 30 N-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil]-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-hidroxiopropil]-7-(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 35 7-[[4-acetilpiperazin-1-il]metil]-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxooctahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida como sal de ácido metanosulfónico,
- sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 40 sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- sal de ácido metanosulfónico N-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxa-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 45 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 5 (3'aS,4'S)-N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-pirrolo[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolo[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida,
- 10 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N,1-dimetil-4'-(2-metilfenil)-1'-oxo-hexahidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolo[1,2-a]piperazin]-5'-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 15 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 20 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 25 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 30 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 35 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 40 N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,

- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-7-(hidroximetil)-N-metil-1-(2-metilfenil)-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 5 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 10 N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-N-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a]piperazin-2-carboxamida,
- 15 (1S,8aS)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-(3-metil-5-(trifluorometil)bencil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 20 (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-(3-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-(3-(trifluorometil)bencil)hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 25 (1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroxipropil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 30 (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-((S)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 35 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluil-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 40 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietil)-N-((R)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,

- (1S,8aS)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 5 (1S,8aS)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietyl)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 10 (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 15 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 20 (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluiioctahidro-1'H-espiro[piran-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7-(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 25 (1S,8aS)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 30 sal de ácido fórmico (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N,1-dimetil-6'-oxo-1'-o-toluitetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- sal de ácido fórmico (1'S,8a'S)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6'-oxo-1'-o-toluitetrahidro-1'H-espiro[piperidin-4,7'-pirrol[1,2-a]pirazin]-2'(6'H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-metil-N-((R)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 35 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(hidroximetil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- 40 (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-etil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida,
- (1S,8aS)-7,7-bis(2-hidroxietyl)-N-((R)-1-(3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N-metil-6-oxo-1-o-toluilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxamida
- 45 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–16 para uso en terapia.

5 18. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1–16 para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de condiciones de la piel pruriginosa, por ejemplo prurito agudo en cualquier condición; prurito crónico en la piel enferma, tales como enfermedades cutáneas inflamatorias, infecciosas o autoinmunes, genodermatosis, reacciones a fármacos, dermatosis del embarazo y linfomas de la piel, prurigo, liquen plano, dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis numular, liquen simple, psoriasis, síndrome de Sézary, linfomas cutáneos, penfigoide buloso, alopecia areata, sarna, vitíligo, urticaria y el prurito inducido por fármacos; enfermedades pruriginosas en la piel no enferma de origen sistémico, neurológico o psicossomático/psiquiátrico, incluyendo trastornos endocrinos y metabólicos, infecciones, enfermedades hematológicas y linfoproliferativas, neoplasmas sólidos y prurito inducido por fármacos; mastocitosis; prurito de origen desconocido; prurito con lesiones crónicas secundarias por rascado, tales como prurigo nodular, y todo tipo de prurigo; o cualquier otra enfermedad o condición dérmica caracterizada por prurito.

10

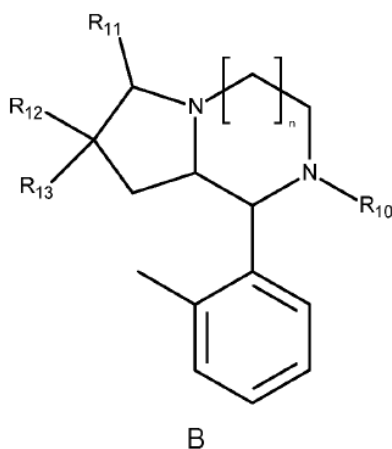
15 19. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18 en donde la condición de la piel pruriginosa se selecciona de prurigo, liquen plano, dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis numular, liquen simple, psoriasis, síndrome de Sézary, linfomas cutáneos, urticaria, mastocitosis y prurito con lesiones crónicas secundarias por rascado.

20. Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente terapéuticamente activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–16 y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable

20 21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 20–21 adecuada para administración tópica.

23. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general B



en donde R10 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y –C(O)OR14;

25 R11 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y oxo;

R12 y R13 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, C₁–C₄ alquilo, alilo y –C(O)O(C₁–C₄ alquilo);

R14 es seleccionado del grupo que consiste de C₁–C₄ alquilo;

n es 1 o 2;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

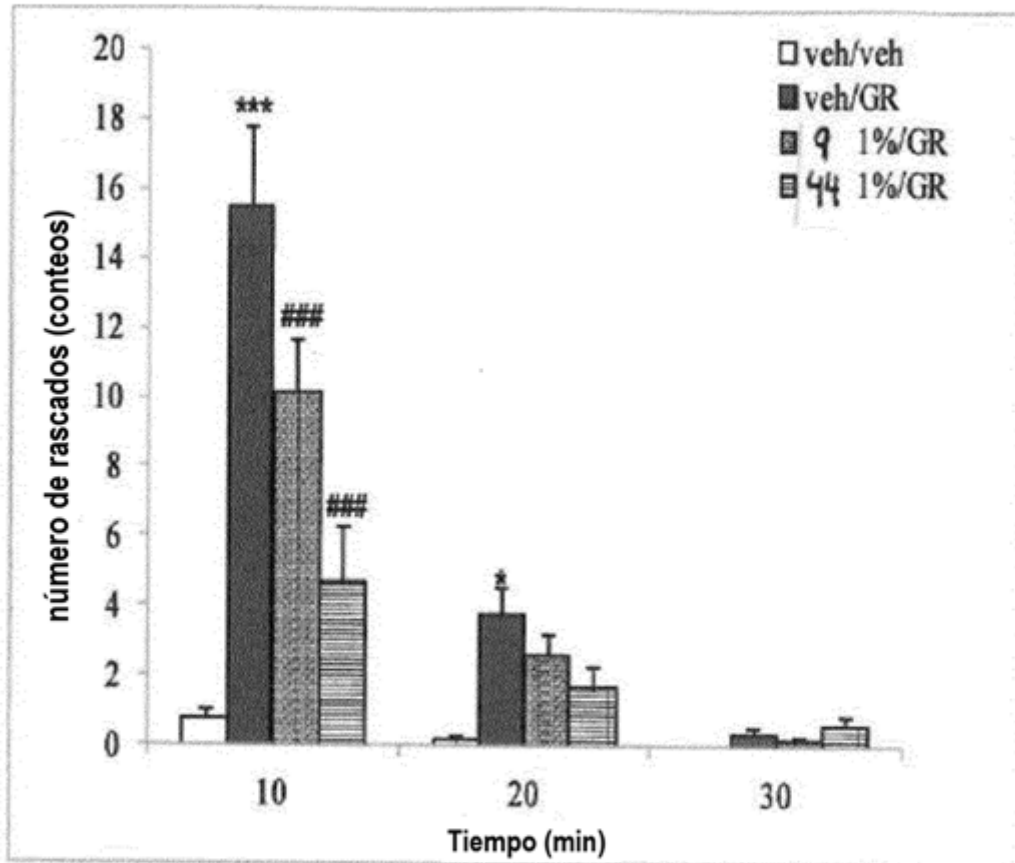
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 seleccionado del grupo que consiste de

1–(2–metilfenil)–octahidro–1H–pirrolo[1,2–a][1,4]diazepin–7–ona;

- 1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-6-ona bencil N-(2-{2-[(2-metilfenil)carbonil]-5-oxopirolidin-1-il}etil)carbamato;
- 1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxilato de tert-butilo;
- 1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a] piperazin - 2,7 dicarboxilato de 2-tert-butil 7-metilo;
- 5 (1-(2-metilfenil)-6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de *tert-butilo*);
- 7-metil-1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a] piperazin-7-carboxilato de metilo;
- 1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7-carboxilato de metilo;
- 1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxilato de *tert-butilo*;
- 1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazina;
- 10 sal de clorhidrato de 1-(2-metilfenil)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-6-ona;
- 1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2,7,7-tricarboxilato de 2-tert-butil 7,7-dimetilo;
- 1-(2-metilfenil)-6-oxo-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-7,7-dicarboxilato de 7,7-dimetilo;
- 1-(2-metilfenil)-6-oxo-7,7-bis(prop-2-en-1-il)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-2-carboxilato tert-butilo y
- 1-(2-metilfenil)-7,7-bis(prop-2-en-1-il)-octahidropirrol[1,2-a]piperazin-6-ona;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Figura 1. Transcurso del tiempo de rascado después de una aplicación tópica del Compuesto 9 y del Compuesto 44 en el modelo de rascado inducido por el agonista de NK-1 en el jerbo.

La figura muestra el transcurso del tiempo de rascado después de una inyección intradérmica de GR 73632 (GR en la figura) y el efecto de la aplicación tópica del Compuesto 9 y del Compuesto 44 (1% p/v) en el modelo de rascado.



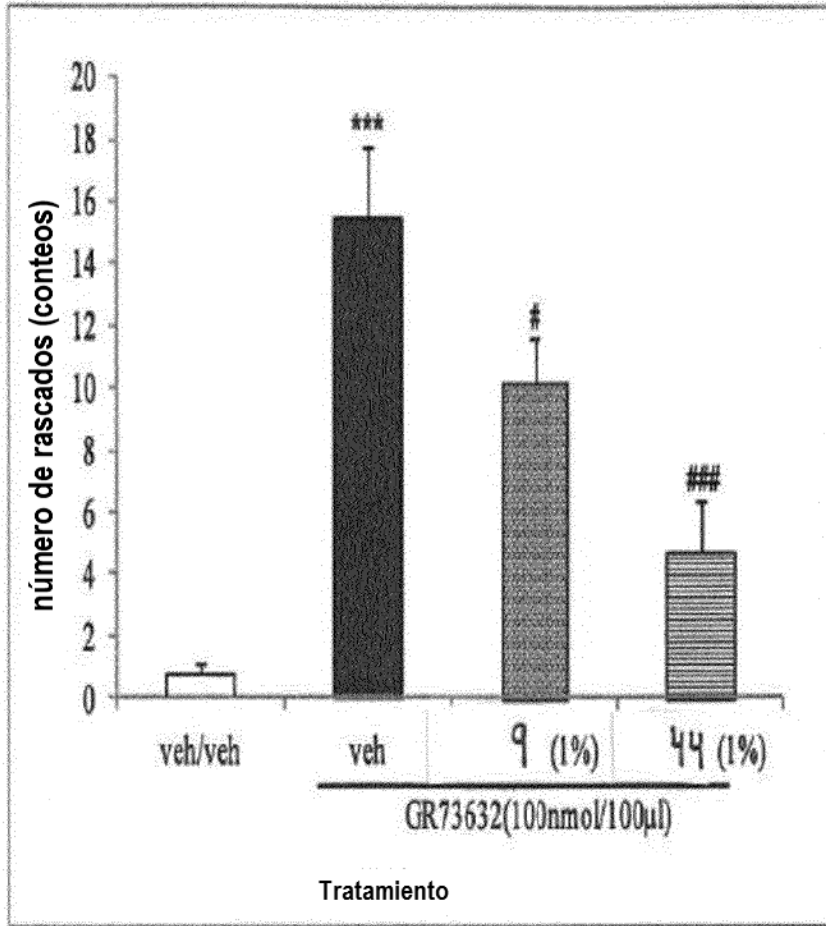
La figura muestra el transcurso del tiempo de rascado después de una inyección intradérmica de GR 73632 (GR en la figura) y el efecto de la aplicación tópica del Compuesto 9 y del Compuesto 44 (1% p/v) en el modelo de rascado.

Los valores se expresan como media \pm SEM.

* $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ para GR73632 vs vehiculo;

$p < 0.001$ para compuestos agonistas vs GR73632

La Figura 1a. Efecto de una aplicación tópica del Compuesto 9 y del Compuesto 44 en el modelo de rascado del jerbo



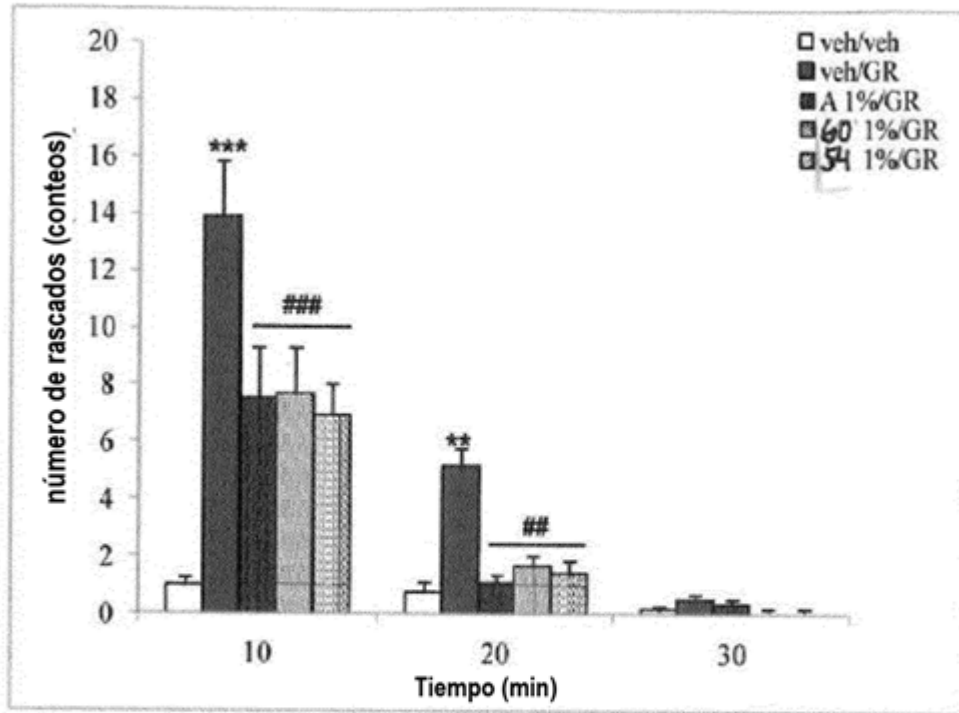
La figura muestra el efecto de una aplicación tópica del Compuesto 9 y del Compuesto 44 (dosis de 1%) en los primeros 10 minutos de tiempo de observación del modelo de rascado .

Los valores se expresan como media \pm SEM.

*** $p < 0.01$, para GR73632 vs vehículo;

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ para compuestos de prueba vs GR73632

Figura 2. Transcurso del tiempo de rascado después de una aplicación tópica del Compuesto 54 y del Compuesto 60 en el modelo de rascado inducido por el antagonista de NK-1 en el jervo

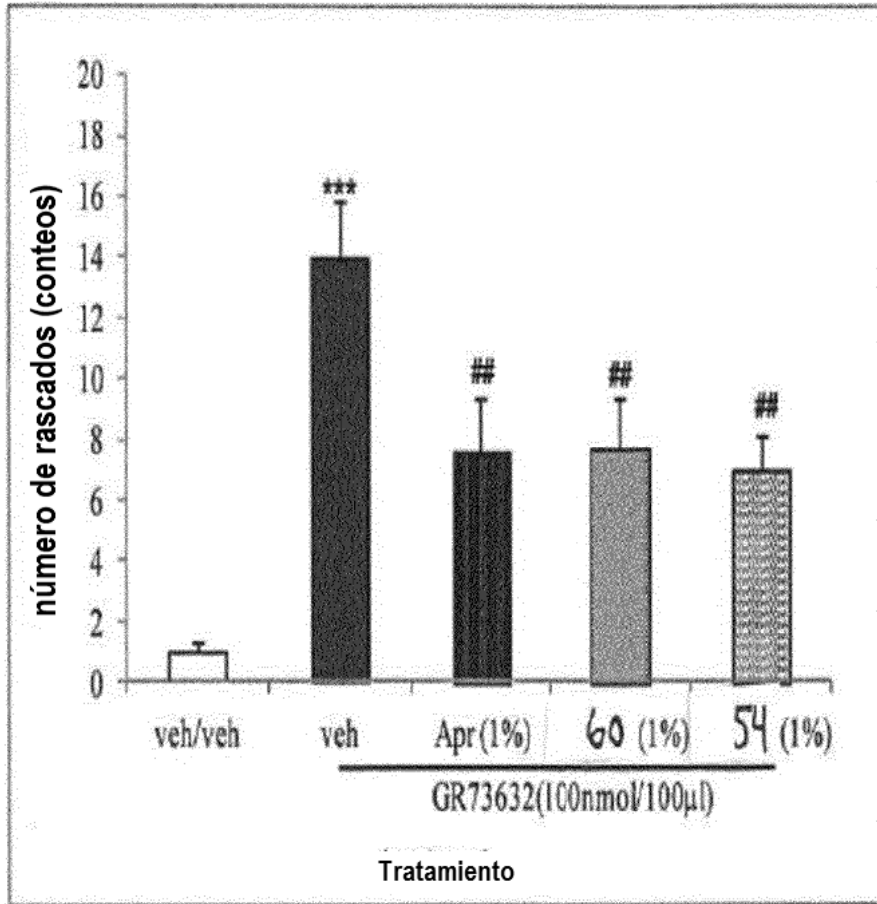


La figura muestra el transcurso del tiempo de rascado después de una inyección intradérmica de GR 73632 (GR en la figura) y el efecto de la aplicación tópica de Aprepitant (A en la figura), el Compuesto 54 y el Compuesto 60 (todos a 1% p/v) en el modelo de rascado.

Los valores se expresan como media \pm SEM.

* $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ para GR73632 vs vehículo;
 ### $p < 0.001$ para compuestos antagonistas vs GR73632!

Figura 2a. Efecto de una aplicación tópica del Compuesto 54 y del Compuesto 60 en el modelo de rascado del jerbo



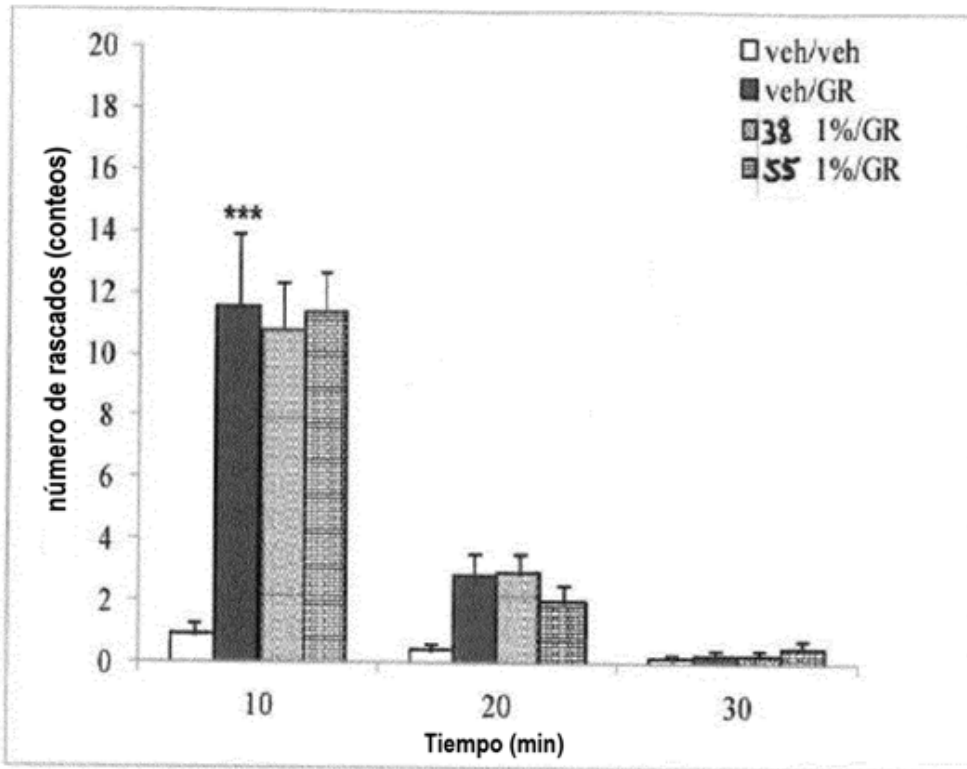
La figura muestra el efecto de una aplicación tópica de Aprepitant (Apr en la figura), el Compuesto 54 y el Compuesto 60 (todos a 1% p/v) en los primeros 10 minutos de tiempo de observación del modelo de rascado.

Los valores se expresan como media \pm SEM.

***p<0.01 para GR73632 vs vehículo;

#p<0.01 para compuestos de prueba vs GR73632

Figura 3. Transcurso de tiempo de rascado después de una aplicación tópica del Compuesto 38 y del Compuesto 55 en el modelo de rascado inducido por el agonista de NK-1 en el jerbo.

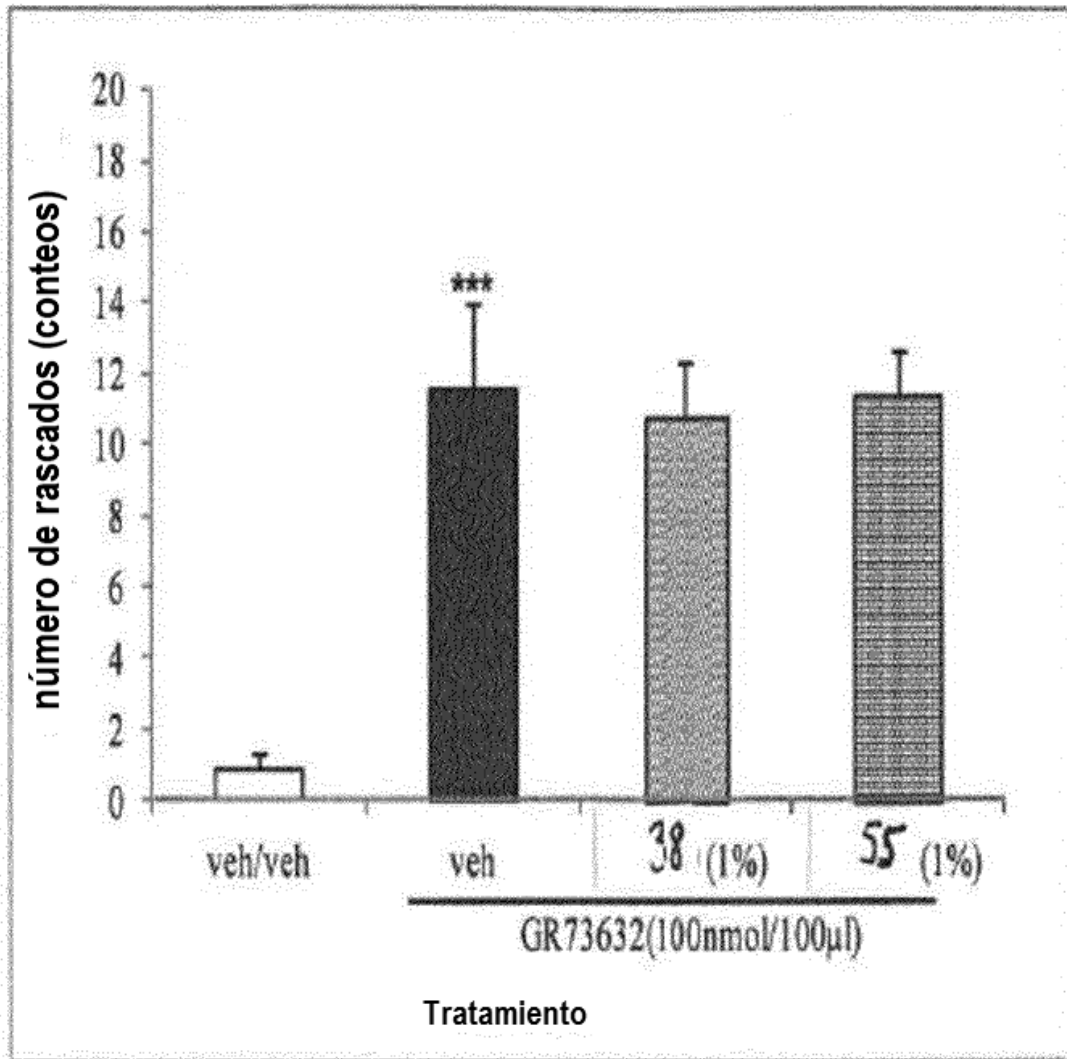


La figura muestra el transcurso del tiempo de rascado después de una inyección intradérmica de GR73632 (GR en la figura) y el efecto de la aplicación tópica del Compuesto 38 y del Compuesto 55 (ambos 1% p/v) en el modelo de rascado.

Los valores se expresan como media \pm SEM.

*** $p < 0.01$ para GR73632 vs vehículo;

Figura 3a. Efecto de una aplicación tópica del Compuesto 38 y del Compuesto 55 en el modelo rascado del jerbo



La figura muestra el efecto de una aplicación tópica del Compuesto 38 y del Compuesto 55 (dosis de 1%) en los primeros 10 minutos de tiempo de observación del modelo de rascado.

Los valores se expresan como media \pm SEM.

*** $p < 0.01$ para GR73632 vs vehículo;