

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 087**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2010 PCT/US2010/053530**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO2011133182**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2010 E 10850401 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2560973**

54 Título: **Moduladores de receptores de 5-HT y sus métodos de uso**

30 Prioridad:

22.04.2010 US 765034

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

09.06.2017

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**WANG, YING;
BREWER, JASON, T.;
AKRITOPOULOU-ZANZE, IRINI;
DJURIC, STEVAN, W.;
POHLKI, FRAUKE;
BRAJE, WILFRIED y
RELO, ANA-LUCIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 087 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de receptores de 5-HT y sus métodos de uso

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

5 Esta solicitud de patente es una continuación en parte de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº de Serie 12/765.034, presentada el 22 de abril de 2010, que reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. Nº 61/171.912, presentada el 23 de abril de 2009.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a derivados de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina, composiciones que comprenden estos derivados de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina, a compuestos de este tipo para uso en métodos de modular el receptor 5-HT_{2C}, el receptor 5-HT₆ o tanto el receptor 5-HT_{2C} como el 5-HT₆ en la prevención o el tratamiento de afecciones y trastornos relacionados con serotonina utilizando compuestos de este tipo o composiciones que contienen compuestos de este tipo, y a procedimientos para preparar compuestos o composiciones de este tipo.

CAMPO DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a derivados de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,4]benzodiazepina, 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina, 2,3,4,4a,5,6,7,11b-octahidro-1*H*-pirido[3,4-*d*][2]benzazepina, 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina, y 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina y 5,6,7,7a,8,9,10,11-octahidropirazino[1,2-*d*][1,4]diazepina, a composiciones que comprenden estos derivados de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,4]benzodiazepina, 1,2,3,4,4a,5,6,7-
20 octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina, 2,3,4,4a,5,6,7,11b-octahidro-1*H*-pirido[3,4-*d*][2]benzazepina, 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1]benzazepina, 1,2,3,4,4a,5-hexahidro-7*H*-pirazino[1,2-*a*][4,1]benzoxazepina, 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina, y 5,6,7,7a,8,9,10,11-
25 octahidropirazino[1,2-*d*][1,4]diazepina, que son útiles para la modulación del receptor 5-HT_{2C}, el receptor 5-HT₆ o ambos el receptor 5-HT_{2C} y 5-HT₆ en la prevención o el tratamiento de afecciones y trastornos relacionados con la serotonina utilizando tales compuestos o composiciones que contienen tales compuestos. La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

30 La presente invención se refiere a compuestos y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos útiles como agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT_{2C}, antagonistas de 5-HT₆ o ambos, agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT_{2C} y antagonistas de 5-HT₆ para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en donde se desea la modulación de 5-HT_{2C} o 5-HT₆, tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, migraña, dolor, epilepsia, abuso de sustancias, trastornos alimenticios, obesidad, diabetes, disfunción eréctil y otros.

35 La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), un neurotransmisor de monoamina y hormona local, se forma por la hidroxilación y la descarboxilación de triptófano. La mayor concentración se encuentra en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, estando presente el resto predominantemente en las plaquetas y en el Sistema Nervioso Central (SNC). La 5-HT está implicada en una amplia gama de vías fisiológicas y fisiopatológicas. En la periferia, contrae una serie de músculos lisos e induce la vasodilatación dependiente del endotelio. En el SNC, se cree que
40 está implicada en una amplia gama de funciones, incluyendo el control del apetito, estado de ánimo, ansiedad, alucinaciones, sueño, vómito y percepción del dolor.

Las neuronas que secretan 5-HT se denominan serotoninérgicas. La función de 5-HT se ejerce como resultado de su interacción con neuronas específicas (serotoninérgicas). Se han identificado siete tipos de receptores de 5-HT: 5-HT₁ (con los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}), 5-HT₂ (con los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ (con los subtipos 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}), 5-HT₆ y 5-HT₇. La mayoría de estos receptores están acoplados a proteínas G que afectan a las actividades de adenilato ciclasa o fosfolipasa Cy.
45

Alteraciones en la actividad de sistemas de receptores de neurotransmisores múltiples (dopamina, serotonina, glutamato, GABA, acetilcolina) han sido implicadas en la manifestación de los síntomas de la esquizofrenia. La que se acepta más ampliamente, "Hipótesis de Dopamina en la Esquizofrenia", en su forma más simple, indica que los
50 síntomas positivos de esta patología se refieren a una hiperactividad funcional del sistema dopaminérgico mesolímbico, mientras que aspectos negativos y cognitivos pueden ser el indicio de una hipoactividad funcional de las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales. Los antipsicóticos atípicos bloquean la neurotransmisión dopaminérgica mesolímbica, controlando de este modo los síntomas positivos, con poco o ningún efecto sobre el sistema nigroes-triado, lo que lleva a una menor inducción de los efectos secundarios extrapiramidales (EPS).

Los síntomas negativos y cognitivos primarios de la esquizofrenia reflejan una disfunción de la corteza frontal ("hipofrontalidad"), que se cree que está inducida por un tono disminuido en el campo de la proyección dopaminérgica mesocortical [Davis KL, Kahn RS, Ko G y Davidson M (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148: 1474 - 86. Weinberger DR and Berman KF (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1495 - 503]. Los agentes que mejoran selectivamente los niveles de dopamina en la corteza tienen el potencial de hacer frente a los síntomas negativos de este trastorno. Los antipsicóticos atípicos carecen de una eficacia fuerte frente a componentes negativos y cognitivos del síndrome esquizofrénico.

La sintomatología esquizofrénica se complica aún más por la aparición de los llamados síntomas negativos y deterioro cognitivo secundarios inducidos por fármacos, que son difíciles de distinguir de los síntomas negativos y cognitivos primarios [Remington G y Kapur S (2000). Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacol* 148: 3 - 15]. La aparición de síntomas negativos secundarios no solo limita la eficacia terapéutica, sino que también, junto con estos efectos secundarios, afecta negativamente a la aceptación del paciente.

Así pues, cabe la hipótesis de que un nuevo enfoque mecanicista que bloquea la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema límbico, pero que no afecta a los campos de proyección del cuerpo estriado y la hipófisis, y que estimula los campos de proyección frontocorticales, proporcionaría un tratamiento eficaz de todas las partes de la patología esquizofrénica, incluyendo sus síntomas positivos, negativos y cognitivos. Por otra parte, se esperaría que un compuesto selectivo que está sustancialmente exento de la farmacología auxiliar que caracteriza a los agentes actuales, evite una variedad de efectos secundarios que no son objetivo, que perturban los tratamientos actuales, tales como los efectos secundarios extrapiramidales (EPS) y el aumento de peso.

El receptor 5-HT_{2C}, anteriormente denominado 5-HT_{1C}, es un receptor acoplado a proteína G, que se acopla a múltiples sistemas efectores celulares, incluyendo las rutas de la fosfolipasa C, A y D. Se encuentra principalmente en el cerebro y su distribución es particularmente alta en el plexo coroideo, en donde se supone que controla la producción de líquido cefalorraquídeo [Kaufman MJ, Hirata F (1996) Cyclic GMP inhibits phosphoinositide turnover in choroid plexus: evidence for interactions between second messengers concurrently triggered by 5-HT_{2C} receptors. *Neurosci Lett* 206:153-156]. También se encontraron niveles muy altos en la corteza retrosplenial, piriforme y entorrinal, núcleo olfativo anterior, núcleo septal lateral, núcleo subtalámico, amígdala, subículo y parte ventral del CA3, habécula lateral, porción compacta de la sustancia negra, varios núcleos del tallo cerebral y toda la materia gris de la médula espinal [Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1994). Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 23:163-178]. Una comparación de la distribución del ARNm de 5-HT_{2C} con la de la proteína 5-HT_{2C} en cerebros de mono y humanos ha revelado una localización tanto presináptica como postsináptica [Lopez-Gimenez JF, Mengod G, Palacios JM, Vilario MT (2001) Regional distribution and cellular localization of 5-HT_{2C} receptor mRNA in monkey brain: comparison with [3H]mesulergine binding sites and choline acetyltransferase mRNA. *Synapse* 42:12-26].

Se prevé que la modulación del receptor 5-HT_{2C} mejorará trastornos tales como la depresión, ansiedad, esquizofrenia, déficits cognitivos de la esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno bipolar, migraña, epilepsia, abuso de sustancias, trastornos alimenticios, obesidad, diabetes, disfunción sexual/disfunción eréctil, trastornos del sueño, psoriasis, enfermedad de Parkinson, afecciones y trastornos de dolor y lesión de la médula espinal, abandono del tabaquismo, hipertensión ocular y enfermedad de Alzheimer. Los moduladores del receptor 5-HT_{2C} también se muestran útiles en la modulación de la función de la vejiga, incluyendo la prevención o el tratamiento de la incontinencia urinaria.

La modulación del receptor 5-HT₆ mediante sustancias adecuadas se espera que mejore ciertos trastornos, incluyendo disfunciones cognitivas, tales como déficit en la memoria, conocimiento y aprendizaje asociado con la enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano), trastornos alimenticios tales como anorexia y bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de colon irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como accidente cerebrovascular, traumatismo medular o cefálico y lesiones de la cabeza, tales como hidrocefalia, adicción a las drogas y obesidad.

Todavía existe una necesidad permanente de proporcionar compuestos que tengan afinidad y selectividad elevadas para el receptor 5-HT₆. En particular, los compuestos deben tener baja afinidad hacia los receptores adrenérgicos, tales como el receptor α_1 -adrenérgico, receptores de histamina, como el receptor H₁ y receptores dopaminérgicos, tales como el receptor D₂, con el fin de evitar o reducir los efectos secundarios asociados con la modulación de estos receptores, tales como hipotensión postural, taquicardia refleja, potenciación del efecto antihipertensivo de prazosina, terazosina, doxazosina y labetalol o mareo asociado con el bloqueo del receptor α_1 -adrenérgico, aumento de peso, sedación, somnolencia o potenciación de fármacos depresores centrales asociados con el bloqueo del receptor H₁, el trastorno del movimiento extrapiramidal, tal como distonía, parkinsonismo, acatisia, disquinesia tardía o

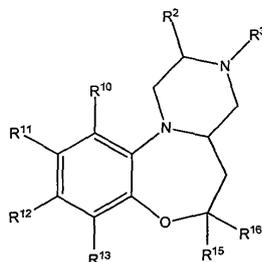
síndrome de conejo, o efectos endocrinos, tales como elevación de la prolactina (galactorrea, ginecomastia, cambios menstruales, disfunción sexual en los hombres), asociados con el bloqueo del receptor D₂.

La presente invención proporciona compuestos que tienen afinidad hacia el receptor 5-HT_{2C} o 5-HT₆, o ambos receptores 5-HT_{2C} y 5-HT₆, permitiendo de este modo el tratamiento de trastornos relacionados o afectados por los receptores 5-HT_{2C} o 5-HT₆ o tanto por los receptores 5-HT_{2C} como 5-HT₆.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención se dirige a 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina y composiciones que comprenden este tipo de compuestos.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ie):



(Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R² es hidrógeno;

R^{4a} y R^{5a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

G¹, cada vez que aparece, es independientemente arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los G¹ está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, ciano, -G³, -NO₂, -OR^{1b}, -O-(CR^{4b}R^{5b})_m-G³, -OC(O)R^{1b}, -OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -SR^{1b}, -S(O)R^{2b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -C(O)N(R^b)(R^{3b}), -C(OH)[(CR^{4b}R^{5b})_m-R^{4b}]₂, -N(R^b)(R^{3b}), -N(R^a)C(O)R^{1b}, -N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-G³, -(CR^{4b}R^{5b})_m-NO₂, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂R^{2b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), cianoalquilo y haloalquilo;

R^a y R^b, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

R^{1b} y R^{3b}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

R^{2b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o haloalquilo;

R^{4b} y R^{5b}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

m, cada vez que aparece, es independientemente 1, 2, 3, 4 ó 5;

G³, cada vez que aparece, es independientemente arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los G³ está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, ciano, -NO₂, -OR^{1b}, -OC(O)R^{1b}, -OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -SR^{1b}, -S(O)R^{2b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -C(O)N(R^b)(R^{3b}), -N(R^b)(R^{3b}), -N(R^a)C(O)R^{1b}, -N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-NO₂, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂R^{2b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), cianoalquilo y haloalquilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo y -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, ciano, -G¹, -G², -NO₂, -OR^{1a}, -O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G², -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^b)(R^{3a}), -SR^{1a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3a}), -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)N(R^b)(R^{3a}), -N(R^b)(R^{3a}), -N(R^a)C(O)R^{1a}, -N(R^a)C(O)O(R^{1a}), -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a}), -N(R^a)S(O)₂(R^{2a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-NO₂, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂R^{2a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -CR^{4a}=CR^{5a}-G¹, cianoalquilo o haloalquilo; en donde

R^{1a} y R^{3a}, cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G¹ o

$-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$;

R^{2a} , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, haloalquilo, G^1 o $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$;

G^2 , cada vez que aparece, es independientemente cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclo, en donde cada uno de los G^2 está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, ciano, $-NO_2$, $-OR^{1b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-C(O)OR^{1b}$, haloalquilo y oxo;

y

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

en donde el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

en donde el cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces;

en donde el cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado a un anillo de cicloalquilo monocíclico o un sistema de anillo monocíclico puenteado, en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están enlazados por un puente de alqueno que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono;

en donde el cicloalquilo tricíclico es un cicloalquilo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes de los sistemas de anillo están enlazados por un puente de alqueno de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

en donde el cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico está no sustituido o sustituido y está fijado al resto molecular parental a través de cualquier átomo no sustituible contenido dentro del sistema de anillo;

en donde el cicloalqueno es un grupo hidrocarbonado cíclico que contiene de 3 a 10 carbonos y 1 ó 2 dobles enlaces carbono-carbono;

en donde el haloalquilo es un grupo alquilo, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno;

en donde el heterociclo es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

en donde el heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en O, N y S;

en donde el heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico o un heterociclo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico, o un sistema de anillo de heterociclo monocíclico puenteado, en el que dos átomos no adyacentes del anillo están enlazados por un puente de alqueno de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o un puente de alqueno de dos, tres o cuatro átomos de carbono;

en donde el heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico o un heterociclo bicíclico condensado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están enlazados por un puente de alqueno de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o un puente de alqueno de dos, tres o cuatro átomos de carbono;

en donde el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico;

en donde el heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco miembros que contiene dos dobles enlaces e (i) un heteroátomo seleccionado de O o S o (ii) uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre; o

el heteroarilo monocíclico es un anillo de seis miembros que contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno;

en donde el heteroarilo bicíclico se selecciona del grupo que consiste en un heteroarilo monocíclico condensado a un fenilo, un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, un heteroarilo monocíclico condensado a un heteroarilo monocíclico y un heteroarilo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico.

El compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ie) según se describe arriba, en donde R^3 es hidrógeno.

Ejemplos de compuestos de las presentes invenciones son:

(4aS)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-amina;

(4aS)-9-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

- (4aS)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-bencil-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 5 (4aS)-10-(2-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 10 (4aS)-10-(4-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-[2-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 1-{2-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 15 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 2-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 (4aS)-10-(2-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 20 (4aS)-10-(3-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(piridin-3-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(piridin-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 25 (4aS)-10-(ciclohex-1-en-1-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-feniletil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-isobutil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 30 (4aS)-9,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8,9-difluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 35 (4aS)-10-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-metil-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-furil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 40 (4aS)-8,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-cloro-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-fluoro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 45 (4aS)-9-metoxi-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 50 (4aS)-8-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3,8-dimetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 55 (4aS)-9-fluoro-11-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-fluoro-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-(2-fluoroetil)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(piridin-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(piridin-3-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 60 (4aS)-8-(2-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(3-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(2-furil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS,6R)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS,6S)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 65 (4aS)-(8-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aR)-9-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 5 (4aR)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(10-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(9-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-isopropil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 10 (4aS)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(9,10-²H₂)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-8-fluoro-2a,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 15 y
 (4aS)-11-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

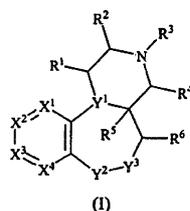
La presente invención también proporciona los siguientes compuestos:
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanol;
 20 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-8-il]fenil}etanol;
 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-8-il]fenil}etanol;
 (2R,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina; y
 25 (2S,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento o la prevención de una afección, un trastorno o déficit seleccionado del grupo que consiste en una disfunción cognitiva, síndrome de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis e hipertensión ocular.
 30

La invención también proporciona los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en trastorno bipolar, depresión, ansiedad, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, trastorno compulsivo obsesivo, migraña, epilepsia, abuso de sustancias, trastornos alimenticios, obesidad, diabetes, disfunción sexual/difunción eréctil, trastornos del sueño, psoriasis, enfermedad de Parkinson, dolor y lesión de la médula espinal, dolor, disfunción de la vejiga/incontinencia urinaria, abandono del tabaquismo, hipertensión ocular y enfermedad de Alzheimer.
 35 La invención también proporciona los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en déficits en la memoria y conocimiento y aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, síndrome de déficit de atención/hiperactividad, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, depresión, ansiedad, trastornos compulsivos obsesivos, enfermedad de Parkinson, epilepsia, migraña, trastornos del sueño, anorexia, bulimia, síndrome del intestino irritable, accidente cerebrovascular, traumatismo medular o cefálico y lesiones de la cabeza, adicción a las drogas y obesidad.
 40
 45

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente descripción se refiere a compuestos que tienen una fórmula de (I):



50 o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde

R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, haloalquilo, G¹ y -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹;

R^{4a} y R^{5a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

5 G¹, cada vez que aparece, es independientemente arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los G¹ está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, -G³, -NO₂, -OR^{1b}, -O-(CR^{4b}R^{5b})_m-G³, -OC(O)R^{1b}, -OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -SR^{1b}, -S(O)R^{2b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -C(O)N(R^b)(R^{3b}), -C(OH)[(CR^{4b}R^{5b})_m-R^{4b}]₂, N(R^b)(R^{3b}), -N(R^a)C(O)R^{1b}, -N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-G³, -(CR^{4b}R^{5b})_m-NO₂, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}, -10 -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4a}R^{5b})_m-SR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂R^{2b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -15 -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), cianoalquilo y haloalquilo;

15 R^a y R^b, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R^{1b} y R^{3b}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R^{2b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o haloalquilo;

R^{4b} y R^{5b}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

20 m, cada vez que aparece, es independientemente 1, 2, 3, 4 ó 5;

G³, cada vez que aparece, es independientemente arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los G³ está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, -NO₂, -OR^{1b}, -OC(O)R^{1b},

-OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -SR^{1b}, -S(O)R^{2b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b},

25 -C(O)N(R^b)(R^{3b}), -N(R^b)(R^{3b}), -N(R^a)C(O)R^{1b}, -N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}),

-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO₂, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b}),

-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂R^{2b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b},

-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b}),

30 -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), cianoalquilo y haloalquilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹,

-C(O)-G¹, -S(O)₂R⁷ y -C(O)NR⁸R⁹;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, G¹ y -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹,

35 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y haloalquilo;

X¹ es N o CR¹⁰;

X² es N o CR¹¹;

X³ es N o CR¹²;

X⁴ es N o CR¹³;

40 con la condición de que sólo uno o dos de X¹, X², X³ o X⁴ puedan ser N;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, -G¹, -G², -NO₂, -OR^{1a}, -O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G², -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^b)(R^{3a}),

-SR^{1a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3a}), -C(O)R^{1a}, -CCOOR^{1a}, -CCOON(R^b)(R^{3a}), -N(R^b)(R^{3a}),

45 -N(R^a)C(O)R^{1a}, -N(R^a)CCOOR^{1a}, -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a}), -N(R^a)S(O)₂(R^{2a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-NO₂, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)R^{2a},

-(CR⁴³R^{5a})_m-S(O)₂R^{2a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a},

-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a}),

-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -CR^{4a}=CR^{5a}-G¹, cianoalquilo o haloalquilo; en donde

50 R^{1a} y R^{3a}, cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G¹ o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹;

R^{2a}, cada vez que aparece, es independientemente cicloalquilo, haloalquilo, G¹ o -(CR⁴³R^{5a})_m-G¹;

G², cada vez que aparece, es independientemente cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclo, en donde cada uno de los G² está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5

55 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, ciano, -NO₂, -OR^{1b}, -S(O)₂R^{2b}, -C(O)OR^{1b}, haloalquilo y oxo; o

R¹⁰ y R¹¹, o R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹³ tomados junto con los átomos de carbon a los que están unidos forman un anillo de fenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

60 Y¹ es N o CH;

Y² es NR¹⁴, CR¹⁵R¹⁶, C(O) u O;

Y³ es NR¹⁴, CR¹⁵R¹⁶, C(O) u O, con la condición de que Y² e Y³ no sean simultáneamente NR¹⁴, C(O) u O e Y² e Y³, tomados juntos, sean distintos de C(O)O, OC(O), ONR¹⁴ o NR¹⁴O;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -C(O)-G¹ y

65 -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y haloalquilo; y

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de 3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1H)-ona, 3-metil-9-nitro-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1H)-ona, 9-amino-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1H)-ona, 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina, 3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina, 3-(2-piridin-4-iletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina, 3-metil-9-nitro-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a][4,1]benzoxazepina, 3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin-9-amina, 9-cloro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a][4,1]benzoxazepina, 3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a][4,1]benzoxaxepina o 3,7,7-trimetil-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-7H-pirazino[1,2-a][4,1]benzoxazepina.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene una fórmula (I) descrita anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Tales composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, por lo general como parte de un régimen terapéutico, para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad de 5-HT_{2c}, y más particularmente la actividad de 5-HT_{2c}, la actividad de 5-HT₆, o tanto la actividad de 5-HT_{2c} como la actividad de 5-HT₆.

En aún otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para prevenir o tratar una disfunción cognitiva, un síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, dolor, incontinencia urinaria, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis o trastorno de hipertensión ocular, usando un compuesto de fórmula (I). Tales métodos implican administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) a un sujeto que requiere un tratamiento de los mismos. Ejemplos de disfunción cognitiva son déficits en la memoria, el conocimiento y el aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve, o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de trastornos de la personalidad son esquizofrenia y déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia. Ejemplos de trastornos afectivos son depresión, ansiedad, trastorno bipolar y trastornos obsesivos compulsivos, o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de trastornos del movimiento o motores son enfermedad de Parkinson y epilepsia. Ejemplos de trastornos alimenticios son anorexia y bulimia. Ejemplos de trastornos gastrointestinales son síndrome de intestino irritable. Ejemplos de enfermedades asociadas con la neurodegeneración son accidente cerebrovascular, traumatismo medular o cefálico, y lesiones en la cabeza.

En una realización de la presente descripción, se proporciona un compuesto para uso en un método para tratar un mamífero que padece esquizofrenia y/o déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, que incluye administrar al mamífero al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En todavía otro aspecto adicional, la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente, solo o en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I), las composiciones que comprenden estos compuestos y los métodos para la prevención o el tratamiento de una disfunción cognitiva, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis o trastornos de hipertensión ocular, mediante la administración de estos compuestos o composiciones farmacéuticas, se describen con más detalle en este documento.

Los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, los métodos para emplear los compuestos y los procedimientos para preparar los compuestos, así como productos intermedios obtenidos en tales procedimientos, se describen adicionalmente en este documento.

Estos y otros objetos de la invención se describen en los párrafos siguientes. No se considera que estos objetos limitan el alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 42 que atenúan el efecto de la d-anfetamina. Los animales se trataron con vehículo, d-anfetamina o una dosis del Ejemplo 42 seguida de d-anfetamina. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa recuentos de la actividad en períodos de tiempo de 5 minutos.

La Figura 2a muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 181 que atenúan el efecto de la d-anfetamina. Los animales se trataron con vehículo, d-anfetamina o una dosis del

Ejemplo 181 seguida de d-anfetamina. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa recuentos de la actividad en períodos de tiempo de 5 minutos.

La Figura 2b muestra una representación gráfica de la falta de efectos del Ejemplo 181 sobre la actividad espontánea. Los animales se trataron con vehículo o una dosis del Ejemplo 181. No se observó un cambio en la actividad espontánea independientemente de la dosis en el transcurso del experimento. El eje X representa la dosis del Ejemplo 181, y el eje Y representa el recuento total de la actividad por dosis administrada en el transcurso del experimento.

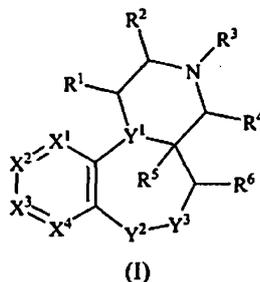
La Figura 3a muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 169 que atenúan el efecto de la d-anfetamina. Los animales se trataron con vehículo, d-anfetamina o una dosis del Ejemplo 169 seguida de d-anfetamina. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa recuentos de la actividad en períodos de tiempo de 5 minutos.

La Figura 3b muestra una representación gráfica de la falta de efectos del Ejemplo 169 sobre la actividad espontánea. Los animales se trataron con vehículo o una dosis del Ejemplo 169. No se observaron cambios en la actividad espontánea independientemente de la dosis en el transcurso del experimento. El eje X representa la dosis del Ejemplo 169, y el eje Y representa el recuento total de la actividad por dosis administrada en el transcurso del experimento.

La Figura 4 muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 2 que atenúan el efecto de la fenciclidina (PCP). Los animales se trataron con vehículo, PCP o una dosis del Ejemplo 2 seguida por PCP. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa recuentos de la actividad en períodos de tiempo de 5 minutos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un aspecto, la presente descripción se refiere a compuestos que tienen una fórmula (I) tal y como se muestra a continuación:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y^1 , Y^2 y Y^3 son como se han definido en el Compendio de la invención.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a composiciones que comprenden compuestos que tienen una fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, la presente descripción se refiere a compuestos para uso en métodos para la prevención y el tratamiento de estados de enfermedad, tales como el tratamiento de disfunción cognitiva, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis o trastornos de hipertensión ocular, empleando compuestos que tienen una fórmula de fórmula (I) tal y como se ha descrito anteriormente.

En todavía otro aspecto más, la presente descripción se refiere al uso de compuestos que tienen una fórmula (I) en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de estados de enfermedad, tales como el tratamiento de la disfunción cognitiva, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis o trastornos de hipertensión ocular, descritas anteriormente, solos o en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En diversas realizaciones, la presente descripción proporciona al menos una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la presente invención o en cualquier otra fórmula de este documento. La definición de una variable cada vez que aparece es independiente de su definición en otro caso. Además, se pueden permitir las combinaciones de sustituyentes, solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Compuestos estables son compuestos que se pueden aislar a partir de una mezcla de reacción.

a. Definiciones

Tal y como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

- 5 El término "alqueno" tal y como se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-penteno, 5-hexeno, 2-hepteno, 2-metil-1-hepteno y 3-deceno.
- 10 El término "alqueno" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$.
- 15 El término "alqueno" tal y como se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alqueno inferior" o "alqueno C₁₋₆" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alqueno C₁₋₃" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.
- 20 El término "alquilcarbonilo", tal y como se usa en este documento, significa un grupo alqueno, tal y como se ha definido en esta memoria, añadido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, tal y como se ha definido en esta memoria. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *n*-propilcarbonilo y similares.
- 25 El término "alqueno" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.
- 30 El término "alqueno" tal y como se usa en este documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butilino, 2-pentino y 1-butino.
- 35 El término "arilo" tal y como se utiliza en la presente memoria, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo o un fenilo fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un fenilo fusionado con un cicloalqueno monocíclico. Ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a dihidroindenilo, indanilo, 1-indanoneilo, 2-indanoneilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El arilo bicíclico está fijado al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido en el sistema de anillo bicíclico. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- 40 El término "carbonilo", tal y como se usa en este documento significa un grupo $-\text{C}(=\text{O})-$.
- El término "ciano", tal y como se usa en el presente documento, significa un grupo $-\text{CN}$.
- El término "cianoalqueno", tal y como se usa en el presente documento, significa un grupo ciano, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular parental a través de un grupo alqueno, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de cianoalqueno incluyen, pero no se limitan a cianoetilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.
- 45 El término "cicloalqueno", tal y como se usa en este documento, significa un grupo hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, que contienen 1 o 2 dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de cicloalqueno incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.
- 50 El término "cicloalqueno" o "cicloalcano", tal y como se usa en el presente documento, significa un cicloalqueno monocíclico, bicíclico o tricíclico. El cicloalqueno monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. Ejemplos de sistemas de anillo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico fusionado con un anillo de cicloalqueno monocíclico, o un sistema de anillo monocíclico unido con un puente en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alqueno que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Cicloalquenos tricíclicos se ejemplifican por un cicloalqueno bicíclico fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un cicloalqueno bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes de los sistemas de anillo están unidos por un puente de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de sistemas de
- 55

anillos tricíclicos incluyen, pero no están limitados a, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano) y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos, y están fijados al resto molecular parental a través de cualquier átomo sustituible contenido en el sistema de anillo.

5 El término "halo" o "halógeno" tal y como se usa en esta memoria, significa Cl, Br, I o F.

10 El término "haloalquilo", tal y como se usa en esta memoria, significa un grupo alquilo, tal y como se define en este documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a fluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo y trifluoropropilo tal como 3,3,3-trifluoropropilo.

15 El término "heteroarilo" tal y como se usa en esta memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado a partir de O o S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heterociclo monocíclico. Ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos y se conectan con el resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los sistemas de anillos.

20 El término "heteroátomo" tal y como se usa en esta memoria, significa un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 El término "heterociclo" o "heterocíclico" tal y como se usa en esta memoria, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N y S. Ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 3,6-dihidro-2H-pirano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditioalano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (sulfona de tiomorfolino), tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado con un heterociclo monocíclico o un sistema de anillo heterociclo monocíclico unido por un puente en el que dos átomos del anillo no adyacentes están unidos por un puente de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o un puente alqueno de dos, tres o cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no están limitados a benzopirano, benzotiopirano, cromano, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), 2,3-dihidro-1H-indolilo, isoindolinilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidropirrolpiridinilo y tetrahidroisoquinolinilo. Heterociclos tricíclicos están ejemplificados por un heterociclo bicíclico fusionado con un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado con un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un puente de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o un puente de alqueno de dos, tres o cuatro átomos de carbono. Ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano). Los heterociclos monocíclicos

cos, bicíclicos y tricíclicos están conectados con el resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los anillos, y pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "oxo" tal y como se usa en esta memoria, significa un resto =O.

5 b. Compuestos

Los compuestos de la presente descripción tienen la fórmula (I) tal y como se ha descrito anteriormente.

Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son los siguientes. Tales valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o en lo sucesivo en esta memoria.

10 En una realización, Y¹ es CH.

En otra realización, Y¹ es N.

En una realización, Y² e Y³ tomados juntos son -C(O)NR¹⁴-, en donde R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -C(O)-G¹ o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹. En otra realización, R¹⁴ es hidrógeno.

15 En una realización, Y² e Y³ tomados juntos son -R¹⁴NC(O)-, en donde R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -C(O)-G¹ o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹. En otra realización, R¹⁴ es hidrógeno o alquilo.

En una realización, Y² e Y³ tomados juntos son -(CR¹⁵R¹⁶)(CR¹⁵R¹⁶)-, en donde R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. En otra realización, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno hidrógeno.

20 En una realización, Y² e Y³ tomados juntos son -N(R¹⁴)CR¹⁵R¹⁶-, en donde R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -C(O)-G¹ o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, y R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. En otra realización R¹⁴ es hidrógeno, alquilo o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, y R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno.

En una realización, Y² e Y³ tomados juntos son -(CR¹⁵R¹⁶)N(R¹⁴)-, en donde R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -C(O)-G¹ o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, y R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo. En otra realización, R¹⁴ es hidrógeno, alquilo o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, y R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno.

25 En una realización, Y² e Y³ tomados juntos son -OCR¹⁵R¹⁶-, en donde R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. En otra realización R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo.

En una realización, Y² e Y³ tomados juntos son -(CR¹⁵R¹⁶)O-, en donde R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. En otra realización R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno.

En una realización, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alqueno, alquilo, haloalquilo, G¹ o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹. En otra realización, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno.

30 En una realización, R³ es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -C(O)-G¹, -S(O)₂R⁷ o -C(O)NR⁸R⁹. En otra realización, R³ es hidrógeno, alquilo o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, en donde R^{4a} y R^{5a} son cada uno hidrógeno, m es 1 y G¹ es arilo sustituido opcionalmente.

35 En una realización, X¹, X², X³ y X⁴ son N o CR¹⁰, CR¹¹, CR¹² o CR¹³, respectivamente, siempre que uno o dos de X¹, X², X³ o X⁴ sea N. En otra realización, X¹, X², X³ y X⁴ son CR¹⁰, CR¹¹, CR¹² o CR¹³, respectivamente. En otra realización, X¹ es N, y X², X³ y X⁴ son CR¹¹, CR¹² o CR¹³, respectivamente.

40 En una realización, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, -G¹, -G², -NO₂, -OR^{1a}, -O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -O-(CR^{4a})_m-G², -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^b)(R^{3a}), -SR^{1a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3a}), -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)N(R^b)(R^{3a}), -N(R^b)(R^{3a}), -N(R^a)C(O)R^{1a}, -N(R^a)C(O)O(R^{1a}), -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a}), -N(R^a)S(O)₂(R^{2a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-NO₂, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)R^{2a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂R^{2a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -CR^{4a}=CR^{5a}-G¹, cianoalquilo o haloalquilo; en donde R^a y R^b, cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; R^{1a} y R^{3a}, cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G¹ o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹; R^{2a}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, haloalquilo, G¹ o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹; y R^{4a} y R^{5a}, cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. En otra realización, R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo, alqueno, halógeno, ciano, -G¹, -G², -O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G², -OR^{1a}, -N(R^b)(R^{3a}), -N(R^a)S(O)₂(R^{2a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}, -CR^{4a}=CR^{5a}-G¹, -C(O)OR^{1a}, -S(O)₂R^{2a} o haloalquilo, en donde R^a, R^{4a} y R^{5a} son hidrógeno; R^{2a} es G¹; m es 1 o 2; y G¹ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

50

En una realización, R^{10} y R^{11} o R^{11} y R^{12} o R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de fenilo sustituido o no sustituido. En otra realización, R^{10} y R^{11} son cada uno hidrógeno, y R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de fenilo sustituido o no sustituido.

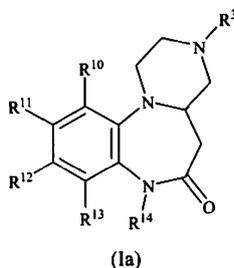
5 En otra realización, R^{10} y R^{11} o R^{11} y R^{12} o R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de cicloalquilo sustituido o no sustituido. En otra realización, R^{10} y R^{11} son cada uno hidrógeno, y R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de cicloalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, R^{10} y R^{11} o R^{11} y R^{12} o R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de heterociclo sustituido o no sustituido. En otra realización, R^{10} y R^{11} son cada uno hidrógeno, y R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de heterociclo sustituido o no sustituido.

10 En otra realización, R^{10} y R^{11} o R^{11} y R^{12} o R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de heteroarilo sustituido o no sustituido. En otra realización, R^{10} y R^{11} son cada uno hidrógeno, y R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de heteroarilo sustituido o no sustituido.

15 En una realización adicional, R^{10} y R^{11} o R^{11} y R^{12} o R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están fijados forman un anillo de fenilo sustituido, un anillo de cicloalquilo sustituido, un anillo de heterociclo sustituido o un anillo de heteroarilo sustituido en donde el anillo de fenilo, el anillo de cicloalquilo, el anillo de heterociclo o el anillo de heteroarilo están sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, $-G^1$, $-G^2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{O}-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-G}^1$, $-\text{O}-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-G}^2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{2a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{1a})$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{2a})$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-NO}_2$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-OR}^{1a}$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-SR}^{1a}$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-S}(\text{O})\text{R}^{2a}$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{1a})$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$, $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-G}^1$, $-\text{CR}^{4a}=\text{CR}^{5a}\text{-G}^1$, cianoalquilo o haloalquilo; en donde R^a y R^b , cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; R^{1a} y R^{3a} , cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G^1 o $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-G}^1$; R^{2a} , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, haloalquilo, G^1 o $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{-G}^1$; y R^{4a} y R^{5a} , cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ia):



30 en donde R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han descrito anteriormente.

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de fórmula (Ia) en donde R^3 es hidrógeno o alquilo y R^{14} es hidrógeno o alquilo.

Ejemplos representativos de la fórmula (Ia) incluyen pero no se limitan a:

- 1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 35 (4aS)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-fenil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(E)-2-fenilvinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 40 10-(3-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(2-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;

- 10-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-10-carbonitrilo;
10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
9-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
5 9-(4-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
7-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
3-etil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
3-bencil-10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10 10-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-(2-feniletel)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
15 11-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-(trifluorometil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
9-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
20 10-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
(4aS)-10-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
(4aS)-9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
3,3a,4,5,6,7-hexahidronafto[1,2-b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-2(1H)-ona;
25 8-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
(4aS)-10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
(4aS)-10-(2-feniletel)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
(4aS)-10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-etoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
30 9-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-10-carboxilato de etilo;
9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-ciclopropil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
11-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
35 (4aS)-9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
10-(2-naftil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;

- 10-(4-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(bifenil-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 5 10-(quinolin-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(2-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(bifenil-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(1-benzotiofen-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10 10-(1-naftil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(1H-indol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-furil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(piridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 15 10-(3-tienil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(1-benzotiofen-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
- 20 9-cloro-7-etil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 9-cloro-7-etil-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 8-fluoro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 9-cloro-7-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aR)-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 25 (4aS)-10-cloro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aS)-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aS)-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aR)-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aS)-8-fluoro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 30 10-(3-metilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-etilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-isopropilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 35 10-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[3-(benciloxi)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-isobutoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;

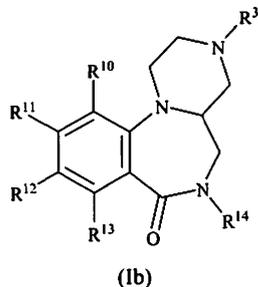
- N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)bifenil-2-sulfonamida;
 2-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 4-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 3-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 5 3-cloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 4-cloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 2-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 3-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 4-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 10 2-metoxi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 3-metoxi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 4-metoxi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)tiofen-2-sulfonamida;
 8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 15 10-(fenoximetil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 9-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-[(2-fluorofenoxi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-[(3-fluorofenoxi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-[(4-fluorofenoxi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 20 (4a*S*)-10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 (4a*S*)-10-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 (4a*S*)-10-[2-(2-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 2,6-dicloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 25 *N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)-3-(trifluorometoxi)benzosulfonamida;
 4-ciano-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 3-ciano-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 2,6-difluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)naftalen-1-sulfonamida;
 30 2,5-dimetil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)-2-(trifluorometil)benzosulfonamida;
 5-cloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)tiofen-2-sulfonamida;
N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)naftalen-2-sulfonamida;
 3,5-dimetil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 35 *N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)-2-(trifluorometoxi)benzosulfonamida;
 (4a*S*)-10-(difluorometoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;

- 10-[(*E*)-2-(2-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[(*E*)-2-[2-(trifluorometil)fenil]vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[(*E*)-2-(3,5-difluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[2-(2-fluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 5 10-[2-(3-fluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-(benciloxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10 7-metil-10-(2-feniletil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[2-(3-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[(1*R*)-1-feniletoksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[(1*S*)-1-feniletoksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[(2-fluorobencil)oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 15 10-[(3-fluorobencil)oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-(2-feniletoksi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[[2(*R*)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[[2(*S*)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 20 10-[(1*R*)-1-(2-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 10-[(1*S*)-1-(2-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-[[2(*S*)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-[2-(3-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-[[2(*R*)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 25 (4a*R*)-10-[[2(*R*)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*R*)-10-[[2(*S*)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-[2-(piridin-2-il)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-[2-(2-clorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 30 (4a*S*)-10-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-sec-butoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-[2-(3-clorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-[2-(3-metilfenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-(1-fenilpropoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- 35 (4a*S*)-10-[(1*R*)-1-(2,5-difluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- (4a*S*)-10-etoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(*7H*)-ona;
- N*-(7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-9-il)-3-(trifluorometil)benzosulfonamida;

o

10-bencil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ib):



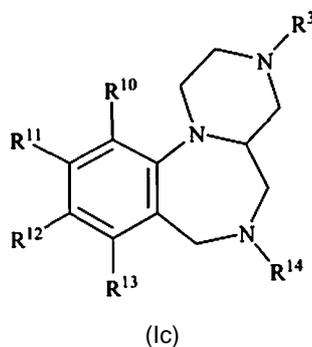
- 5 en donde R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo, haloalquilo, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$, $-C(O)-G^1$, $-S(O)_2R^7$ y $-C(O)NR^8R^9$, y en donde R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han descrito anteriormente.

En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de fórmula (Ib) en donde R^3 es hidrógeno o $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ y R^{14} es hidrógeno.

Ejemplos representativos de la fórmula (1b) incluyen pero no se limitan a:

- 10 3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1*H*)-ona;
 2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1*H*)-ona;
N-(3-bencil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida; o
N-(7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida.

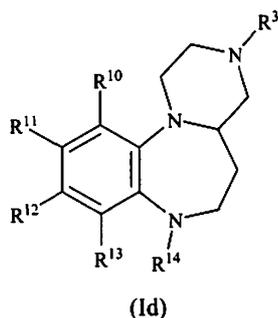
En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ic):



- 15 en donde R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han descrito anteriormente.

En otra realización, se describen compuestos de fórmula (Ic), en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo $-S(O)_2R^7$ y $-C(O)NR^8R^9$ y R^{14} es preferiblemente hidrógeno.

- 20 En una realización, compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Id):



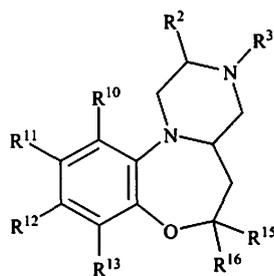
en donde R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han descrito anteriormente.

En otra realización, se describen compuestos de fórmula (Id) en donde R³ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo, y R¹⁴ es preferentemente hidrógeno.

Ejemplos representativos de la fórmula (Id) incluyen pero no se limitan a:

- 5 9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 10-cloro-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 9-bromo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 7-(2-clorobencil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 7-(3-clorobencil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 10 (4aS)-9-bromo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 9-cloro-7-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina; o
 9-cloro-7-etil-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ie):



(Ie)

- 15 en donde R³, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han descrito anteriormente, y R², R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo.

En otra realización, se describen compuestos de fórmula (Ie) en donde R³ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, -C(O)-G¹, -S(O)₂R⁷ o -C(O)NR⁸R⁹.

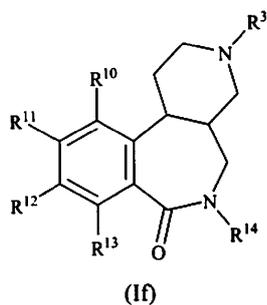
- 20 En otra realización de la presente invención, se describen compuestos de fórmula (Ie) en donde R³ es hidrógeno o alquilo.

Ejemplos representativos de la fórmula (Ie) incluyen pero no se limitan a:

- 25 (4aS)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-amina;
 (4aS)-9-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 30 (4aS)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-bencil-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 35 (4aS)-10-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 40 (4aS)-10-(2-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

- 5
 (4aR)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(10⁻²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(9⁻²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-isopropil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (2R,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(9,10⁻²H₂)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 10
 (4aR)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (2S,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina; o
 (4aS)-11-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (If):



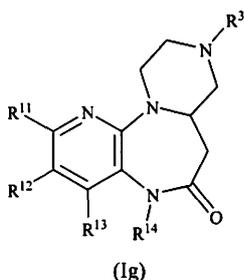
- 15
 en donde R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se han descrito anteriormente; y R³ es hidrógeno.

En otra realización, se describen compuestos de fórmula (If) en donde R³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo.

Ejemplos representativos de la fórmula (If) incluyen pero no se limitan a:

- 20
cis-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-7H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-7-ona.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ig):



en donde R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se han descrito anteriormente; y R³ es hidrógeno.

- 25
 En otra realización, se describen compuestos de fórmula (Ig) en donde R³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo.

Ejemplos representativos de la fórmula (Ig) incluyen pero no se limitan a:

7,7a,8,9,10,11-hexahidropirazino[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]diazepin-6(5H)-ona.

Realizaciones específicas de compuestos contemplados como parte de la invención, incluyen pero no se limitan a:

- 30
 1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 10-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;

- 10-fenil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-[(*E*)-2-fenilvinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 100-(3-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-(2-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 5 10-[(*E*)-2-(3-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-10-carbonitrilo;
- 10-metoksi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 9-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10 9-(4-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina;
- 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina;
- 10-cloro-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina;
- 15 9-bromo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina;
- 7-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 7-(2-clorobencil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina;
- 7-(3-clorobencil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina;
- 3-etil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 20 3-bencil-10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-[(*E*)-2-(3-clorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-[(*E*)-2-(4-clorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-[(*E*)-2-(2,4-difluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 25 10-(2-feniletil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 11-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-(trifluorometil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 30 9-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 10-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- (4*aS*)-10-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- (4*aS*)-9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- 35 3,3a,4,5,6,7-hexahidronafto[1,2-*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-2(1*H*)-ona;
- 8-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
- (4*aS*)-10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;

- (4aS)-10-(2-feniletil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aS)-10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-etoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 3-hencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1H)-ona;
- 5 2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1H)-ona;
- N*-(3-bencil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
- N*-(7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
- 9-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-10-carboxilato de etilo;
- 10 9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-ciclopropil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 11-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aS)-9-bromo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
- (4aS)-9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 15 10-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(2-naftil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(4-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(bifenil-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 20 10-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(quinolin-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(2-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(bifenil-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 25 10-(1-benzotiofen-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(*n*-naftil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(1*H*-indol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-furil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 30 10-(piridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(3-tienil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[3-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(1-benzotiofen-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 35 *N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
- 9-cloro-7-etil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 9-cloro-7-etil-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;

- 8-fluoro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 9-cloro-7-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 9-cloro-7-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 9-cloro-7-etil-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina;
 5 (4a*R*)-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 (4a*S*)-10-cloro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 (4a*S*)-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 (4a*S*)-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 (4a*R*)-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10 (4a*S*)-8-fluoro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-(3-metilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-(3-etilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-(3-isopropilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 15 10-[3-(trifluorometoksi)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-[3-(henciloksi)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-(3-isobutoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)bifenil-2-sulfonamida;
 20 2-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 4-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 3-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 3-cloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 4-cloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 25 2-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 3-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 4-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 2-metoksi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 3-metoksi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
 30 4-metoksi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida;
N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)tiofen-2-sulfonamida;
 8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-(fenoximetil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 9-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 35 10-[(2-fluorofenoksi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-[(3-fluorofenoksi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;
 10-[(4-fluorofenoksi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona;

- (4aS)-10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aS)-10-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aS)-10-[2-(2-fluorofenil)etoksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 2,6-dicloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzossulfonamida;
- 5 *N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)-3-(trifluorometoksi)benzossulfonamida;
- 4-ciano-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzossulfonamida;
- 3-ciano-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzossulfonamida;
- 2,6-difluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzossulfonamida;
- 10 *N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)naftalen-1-sulfonamida;
- 2,5-dimetil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzossulfonamida;
- N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)-2-(trifluorometil)benzossulfonamida;
- 5-cloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)tiofen-2-sulfonamida;
- 15 *N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)naftalen-2-sulfonamida;
- 3,5-dimetil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzossulfonamida;
- N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)-2-(trifluorometoksi)benzossulfonamida;
- (4aS)-10-(difluorometoksi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 20 (4aS)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina;
- (4aS)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina;
- (4aS)-9-metoksi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina;
- (4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepin-9-amina;
- 25 (4aS)-9-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina;
- (4aS)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina;
- (4aS)-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina;
- (4aS)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina;
- (4aS)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina;
- 30 10-[(*E*)-2-(2-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(*E*)-2-(2-(trifluorometil)fenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(*E*)-2-(3,5-difluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[2-(2-fluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[2-(3-fluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 35 10-[2-(2-(trifluorometil)fenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- (4aS)-8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(benciloksi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 7,7a,8,9,10,11-hexahidropirazino[1,2-*d*]pirido[3,2-*b*][1,4]diazepin-6(5H)-ona;
- 7-metil-10-(2-feniletil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 40 10-[2-(3-fluorofenil)etoksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(1*R*)-1-feniletoksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(1*S*)-1-feniletoksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(2-fluorobencil)oksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(3-fluorobencil)oksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 45 10-[(2-(trifluorometil)bencil)oksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-(2-feniletoksi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(2*R*)-1-fenilpropan-2-il]oksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(2*S*)-1-fenilpropan-2-il]oksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 50 10-[(1*R*)-1-(2-fluorofenil)etoksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
- 10-[(1*S*)-1-(2-fluorofenil)etoksi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;

(4aS)-10-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-10-[2-(3-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-10-[(2R)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aR)-10-[(2R)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 5 (4aR)-10-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-10-[2-(piridin-2-il)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 10 (4aS)-10-[2-(2-clorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-10-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-10-sec-butoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-10-[2-(3-clorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 15 (4aS)-10-[2-(3-metilfenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-10-(1-fenilpropoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-10-[(1R)-1-(2,5-difluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 20 *cis*-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-7H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-7-ona;
 (4aS)-10-etoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina;
 3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina;
 25 *N*-(7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-9-il)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
 10-bencil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona;
 (4aS)-3-bencil-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 30 (4aS)-10-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 35 (4aS)-10-(4-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-[2-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 1-{2-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 40 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 2-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 (4aS)-10-(2-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 45 (4aS)-10-(3-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(piridin-3-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(piridin-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 50 (4aS)-10-(ciclohex-1-en-1-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-feniletil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-isobutil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 55 (4aS)-9,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8,9-difluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 60 (4aS)-10-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-metil-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanol;
 (4aS)-8-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 65 (4aS)-10-(3-furil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

- (4aS)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-cloro-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol;
 5 (4aS)-9-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-fluoro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-metoxi-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-8-il]fenil}etanol;
 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-8-il]fenil}etanol;
 10 (4aS)-3-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 15 (4aS)-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3,8-dimetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-fluoro-11-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 20 (4aS)-8-fluoro-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-(2-fluoroetil)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(piridin-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(piridin-3-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(2-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 25 (4aS)-8-(3-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(2-furil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS,6R)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS,6S)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(8-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 30 (4aR)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-9-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 35 (4aR)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(10-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(9-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-isopropil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 40 (4aS)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (2R,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(9,10-²H₂)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 45 (4aR)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (2S,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina; o
 (4aS)-11-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes los centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" que se utilizan en el presente documento son configuraciones tal y como se definen en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

La presente solicitud contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos están específicamente incluidos dentro del alcance de esta solicitud. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, mezclas de enantiómeros o diastereómeros y mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente solicitud se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de resolución, que es bien conocida por los expertos normales en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) fijación de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro desde el auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

En los compuestos de la presente invención pueden existir isómeros geométricos. La presente invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos, resultantes de la disposición de los sustituyentes alre-

dedor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se designan por tener la configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo son designados por tener la configuración cis o trans.

- 5 En la presente invención, se debe entender que los compuestos descritos en este documento pueden mostrar el fenómeno de tautomería.

Por lo tanto, los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas. Se debe entender que la presente invención incluye cualquier forma tautomérica o estereoisomérica, y mezclas de las mismas, y no está meramente limitada a cualquier forma tautomérica o estereoisomérica utilizada dentro de la denominación de los compuestos o dibujos de las fórmulas.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la Fórmula I, menos el hecho de que uno o varios átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para incluir en los compuestos de la invención son hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos que incorporan isótopos emisores de positrones son útiles en la formación de imágenes médicas y en estudios tomográficos con emisión de positrones (PET) para determinar la distribución de los receptores. Isótopos emisores de positrones adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula (I) son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, usando un reactivo adecuado, marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado isotópicamente.

25 d. Datos biológicos

Para determinar la eficacia de compuestos que tienen una fórmula (I), estos compuestos se pueden evaluar en un ensayo de unión de radioligando en el sitio agonista del receptor 5-HT_{2c} de la serotonina humana o en modelos *in vitro* de la función celular.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los Datos biológicos siguientes son: BSA para albúmina de suero bovino; CHO para ovario de hámster chino; DMEM para medio Eagle modificado por Dulbecco; dFBS para suero bovino fetal dializado; dFCS para suero de ternera fetal dializado; DMSO para dimetilsulfóxido; EDTA para ácido etilendiaminetetraacético; FLIPR para lector de placas fluorométrico con formación de imágenes; HEPES para ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico; ip para intraperitoneal; PBS para solución salina tamponada de fosfato; PEI para polietilenimina; rpm para revoluciones por minuto; RPMI para Roswell Park Memorial Institute; Tris para tris(hidroximetil)aminometano; y Tris-Cl para clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano.

(i) Ensayo de unión de radioligando para el receptor 5-HT_{2c} humano

La afinidad de los compuestos hacia el sitio agonista del receptor 5-HT_{2c} en células CHO transfectadas, se determinó en un ensayo de unión de radioligando, esencialmente como se describe por Bryant, H.U., et al., Life Sciences (1996) 59(15), 1259-1268. Resumiendo, material homogeneizado de la membrana celular con 40 µg de proteína se incubó durante más de 15 minutos a 37°C con [^{125}I](±)(1-(4-yodo-2,5-dimetoxifenil)isopropilamina (DOI) 0,2 nM con o sin compuestos del ensayo, en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM y 0,3% de BSA. La unión no específica se determinó en presencia de (±)DOI 10 µM. la cantidad de unión se determinó por cuantificación de la radiactividad con un contador de centelleo. Las Cl₅₀ se determinaron a partir de una curva estándar del compuesto de referencia (±)DOI. Las Ki tal y como se muestran en la Tabla 1, se obtuvieron a partir de las Cls en el método estándar.

Tabla 1. Unión de radioligando en el sitio agonista de 5-HT_{2c}

Ejemplo	Ki (µM)	Ejemplo	Ki (µM)	Ejemplo	Ki (µM)
1	0,086	17	0,14	33	0,042
2	0,016	18	0,018	34	0,19
3	0,012	19	0,14	35	0,11
4	0,0069	20	0,22	36	0,0091
5	0,074	21	0,097	37	0,014
6	0,0035	22	0,085	38	0,2

Ejemplo	Ki (µM)	Ejemplo	Ki (µM)	Ejemplo	Ki (µM)
7	0,041	23	0,19	39	0,034
8	0,14	24	0,36	40	0,035
9	0,0032	25	0,0014	41	0,005
10	0,0083	26	0,032	42	0,00071
11	0,19	27	0,013	43	0,066
12	0,038	28	0,036	44	0,15
13	0,23	29	0,011	46	0,033
14	0,17	30	0,016	47	33
15	0,017	31	0,087	48	27
16	0,004	32	0,042		

(ii) Ensayo funcional de 5-HT_{2c} humano en células 1321N1

La actividad funcional se determinó mediante el ensayo del efecto de los compuestos sobre los niveles de calcio intracelular en células 1321N1 transfectadas de forma estable con el receptor 5-HT_{2c} humano. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 50.000 células/pocillo y se cultivaron durante una noche en medio de cultivo tisular (DMEM con Glutamax I (Invitrogen), que contenía 10% de dFCS, 50 µg/mL de gentamicina, 400 µg/mL de geneticina) a 37°C y 7% de CO₂. El medio de crecimiento se reemplazó por medio sin dFCS para la incubación durante una noche. Las células se cargaron con un colorante fluorescente sensible al calcio en presencia de 1% de probenecid, de acuerdo con el protocolo del fabricante (Fluo4 AM, Molecular Devices). Las diluciones en serie del compuesto (concentraciones finales de 10⁻¹⁰ a 10⁻⁵ M) se añadieron a las células, ya sea solas o en presencia de serotonina (10⁻⁹ M) y se determinó la respuesta máxima frente a calcio, utilizando un instrumento FLIPR (Molecular Devices). Las curvas de concentración-respuesta se ajustaron utilizando una ecuación logística de cuatro parámetros (GraphPad Prism). La concentración a la que el compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se denomina la "concentración efectiva 50" o "CE₅₀" y se indica en la Tabla 2.

Emáx es la respuesta funcional o la eficacia máxima expresada como un porcentaje en relación con el efecto de la serotonina.

Tabla 2. Actividad agonista de 5-HT_{2c}

Ejemplo	CE ₅₀ (µM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE ₅₀ (µM)	Emáx (%)
1	0,0135	100	26	0,0855	98,5
2	0,0192	90	27	0,1830	96,5
3	0,0017	93	28	0,1310	92
4	0,0028	92	29	0,0043	104
5	0,0849	86	30	0,0017	113
6	0,0298	89,5	31	0,0204	118,5
7	0,0279	86	32	0,0258	101,5
10	0,0030	99	33	0,0142	98
11	0,0938	104	34	0,0893	100,5
12	0,0381	83,5	35	0,0520	100
13	0,0683	79	36	0,0015	104
15	0,0081	103,5	37	0,0032	99,5
16	0,0018	91	38	0,0663	68
17	0,0730	111	39	> 10	
18	0,0037	107,5	40	0,0068	89,5
19	0,0283	85,5	41	0,0020	99,5

Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)
20	0,0759	103	42	0,0011	95
21	0,0440	93	43	0,0138	86
22	0,0697	80,5	44	0,0445	90
23	0,1650	87	46	0,0059	93
24	0,9420		47	> 10	
25	0,0145	101	48	> 10	

(iii) Ensayo funcional de 5-HT_{2C} y 5-HT_{2B} humanos en células CHO-K1

Las células CHO-K1 que hiperexpresan los receptores 5HT_{2C} o 5HT_{2B} se cultivaron en matraces de 1272 cm² hasta 70-80% de confluencia en medio UltraCHO, complementado con 1% de suero bovino fetal dializado (FBS), 250 μg/mL de zeocina, 100 U/mL de penicilina/estreptomicina y 400 μg/mL de geneticina. Las células se disociaron de los matraces utilizando 0,05% de tripsina, se resuspendieron en medio de congelación y se almacenaron en nitrógeno líquido hasta su uso. Se realizaron experimentos de flujo de calcio utilizando células congeladas. Las células se diluyeron en medio que contenía 1% de FBS dializado y 100 U/mL de penicilina/estreptomicina y se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (15.000 células/pocillo). A continuación, las placas se incubaron durante una noche en una incubadora de células a 37°C, 5% de CO₂. Al día siguiente, el medio de crecimiento se reemplazó por medio sin FBS y se incubó adicionalmente durante una noche. Al tercer día, los cambios en el Ca²⁺ intracelular se determinaron utilizando un colorante fluorescente sensible al calcio, Ca4 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA) cargando 15 μL de colorante diluido con probenecid 2,5 mM en el medio que contenía las células e incubando a temperatura ambiente durante 60 minutos en la oscuridad.

Las mediciones de la fluorescencia se leyeron a 25°C a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm en FLIPR (MDS). La fluorescencia de referencia se midió durante los primeros 10 segundos y después se añadieron 15 μL de 4 x concentraciones de serotonina/compuestos del ensayo a la placa celular. La intensidad de la fluorescencia se capturó cada segundo durante el primer 1 minuto, seguido de cada 5 segundos durante 2 minutos adicionales. Se determinó el aumento de la respuesta fluorescente y se normalizó para la respuesta de serotonina. La respuesta a la concentración de los compuestos se realizó desde una concentración de partida de 10 μM, dilución 1:10 en 6 pocillos con una concentración final de sulfóxido de dimetilo del 0,2% y se ajustó usando una ecuación logística de 4 parámetros. La concentración a la que un compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se denominó "concentración efectiva 50" o "CE₅₀".

Emáx es la respuesta funcional o la eficacia máxima expresada como un porcentaje en relación con el efecto de la serotonina.

Tabla 3. Actividad agonista de 5-HT_{2C}

Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)
19	0,02	>120%	166	0,04	>120%
32	0,008	100%	167	1	110%
33	0,01	>120%	168	0,9	50%
35	0,02	>120%	169	0,001	>120%
36	0,002	>120%	170	0,02	>120%
37	0,0008	100%	171	0,9	100%
38	0,08	100%	172	0,002	>120%
40	0,005	110%	173	0,004	110%
41	0,0008	>120%	174	0,007	>120%
42	0,0004	>120%	175	0,001	>120%
43	0,01	>120%	176	0,002	100%
44	0,03	>120%	177	0,06	110%
46	0,008	>120%	178	0,001	100%

Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)
48	>10		179	0,008	>120%
49	0,06	100%	180	0,2	>120%
50	0,2	80%	181	0,02	>120%
51	0,07	90%	182	0,007	>120%
52	0,05	>80%	183	0,003	>120%
53	0,006	>120%	184	>10	
54	0,07	110%	185	0,03	>120%
55	0,02	>120%	186	0,8	>120%
56	1	110%	187	0,03	>120%
57	0,9	100%	188	0,01	70%
58	0,2	110%	189	0,03	>120%
59	0,04	>120%	190	0,02	>120%
60	0,4	>120%	191	0,4	>120%
61	0,1	>120%	192	0,03	>120%
62	0,06	>120%	193	0,008	>120%
63	0,09	110%	194	0,4	>120%
64	0,03	110%	195	0,007	>120%
65	0,05	>120%	196	0,009	>120%
66	0,09	100%	197	0,07	>120%
67	0,2	110%	198	0,01	>120%
68	0,09	>120%	199	0,9	>120%
69	0,02	110%	200	0,01	>120%
70	0,06	>120%	201	0,2	>120%
71	0,002	>120%	202	0,005	>120%
72	0,07	>120%	203	0,02	>120%
73	0,03	110%	204	0,05	>120%
74	0,07	100%	205	0,05	>120%
75	1	80%	206	0,07	>120%
76	>100		207	0,8	>120%
77	0,2	100%	208	0,001	>120%
78	1	50%	209	0,01	>120%
79	0,03	100%	210	0,01	>120%
80	0,6	100%	211	0,02	70%
81	0,05	>120%	212	0,007	80%
82	0,6	90%	213	0,03	120%
83	0,7627	>120%	214	0,002	>120%
84	0,067	90%	215	0,003	110%
85	0,0051	>120%	216	0,07	55%
86	0,008	>120%	217	0,01	100%
87	0,9	>120%	218	0,002	100%

Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)
88	0,03	>120%	220	0,04	40%
89	0,07	>120%	221	0,1	50%
90	0,02	>120%	222	0,0008	100%
91	0,01	>120%	223	0,02	100%
92	0,02	>120%	224	0,1	85%
93	0,007	>120%	225	0,01	70%
94	0,008	>120%	226	0,0008	90%
95	0,02	>120%	227	0,008	85%
96	0,02	>120%	228	0,009	100%
110	0,005	>120%	229	0,02	100%
111	0,02	>120%	230	0,07	90%
112	>10		231	0,004	85%
113	0,05	>120%	232	0,05	50%
114	0,05	>120%	233	0,003	105%
115	0,2	>120%	234	0,01	105%
116	0,008	>120%	235	0,02	100%
117	0,001	>120%	236	0,002	100%
118	0,009	>120%	237	0,005	90%
131	0,04	110%	238	0,3	90%
132	0,007	>120%	239	0,04	105%
133	0,01	100%	240	0,04	90%
134	0,05	100%	241	0,02	90%
135	1	80%	242	0,002	80%
136	0,002	>120%	243	0,05	55%
137	0,002	>120%	244	0,0004	95%
138	0,0007	>120%	245	0,009	95%
139	0,0004	>120%	246	0,007	95%
140	0,0005	>120%	247	0,007	85%
141	0,004	88%	248	0,0007	85%
142	0,08	>120%	249	0,0001	75%
143	0,02	>120%	250	0,0001	95%
144	0,002	>120%	251	0,0001	90%
145	0,006	>120%	252	0,006	105%
146	0,005	>120%	253	0,09	100%
147	0,01	>120%	254	0,005	115%
148	0,007	>120%	255	0,001	95%
149	0,02	>120%	256	0,001	90%
150	0,2	>120%	257	0,001	90%
151	0,07	110%	258	0,01	80%
152	0,01	100%	259	0,004	100%

Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)
153	0,01	110%	260	0,0003	100%
154	0,10251	>120%	261	0,0004	90%
155	0,03838	>120%	262	0,005	90%
156	0,0059	>120%	263	0,003	95%
157	0,02948	>120%	264	0,9	50%
158	0,02502	>120%	265	2	70%
159	0,00402	>120%	266	0,1	70%
160	0,07968	>120%	267	0,005	90%
161	0,01	120%	268	0,01	95%
162	0,07	>120%	269	0,09	90%
163	0,07	>120%	270	0,0009	90%
164	0,007	>120%	271	0,1	50%
165	0,008	>120%	272	0,005	85%

Tabla 4. Actividad agonista de 5-HT_{2B}

Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)
19	>10		167	>10	
32	>10		168	>10	
33	>10		169	>10	
35	0,6	80%	170	>10	
36	0,008	100%	171	>10	
37	0,003	100%	172	>10	
38	>10		173	>10	
40	>10		174	>10	
41	0,006	110%	175	0.5	20%
42	5	55%	176	1	10%
43	0,06	80%	177	>10	
44	>10		178	0.04	45%
46	0,3	80%	179	>10	
48	>10		180	>10	
49	>10		181	>10	
50	>10		182	0.1	40%
51	>10		183	>10	
52	>10		184	>10	
53	3	60%	185	>10	
54	>10		186	>10	
55	>10		187	6	10%
56	>10		188	>10	
57	>10		189	1	20%
58	>10		190	>10	

ES 2 616 087 T3

Ejemplo	CE₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE₅₀ (μM)	Emáx (%)
59	>10		191	>10	
60	3	50%	192	1	10%
61	>10		193	1	25%
62	0,9	60%	194	>10	
63	>10		195	0.3	55%
64	1	15%	196	>10	
65	>10		197	1	15%
66	>10		198	1	25%
67	>10		199	8	10%
68	>10		200	>10	
69	0,09	80%	201	>10	
70	>10		202	1	15%
71	0,02	100%	203	2	15%
72	2	20%	204	>10	
73	>10		205	5	10%
74	>10		206	>10	
75	>10		207	>10	
77	>10		208	0,1	50%
78	>10		209	>10	
79	>10		210	1	20%
80	>10		211	0,04	45%
81	1	20%	212	0,4	45%
82	>10		213	1	25%
83	1,05	27%	214	0,03	60%
84	>10		215	>10	
85	>10		216	>10	
86	>10		217	0,09	70%
87	>10		218	0,07	20%
88	>10		220	>10	
89	>10		221	>10	
90	>10		222	0,4	50%
91	>10		223	>10	
92	>10		224	0,4	40%
93	>10		225	0,04	50%
94	>10		226	>10	
95	>10		227	0,05	20%
96	>10		228	>10	
110	>10		229	>10	
111	0,7	20%	230	>10	
112	0,9	90%	231	>10	

ES 2 616 087 T3

Ejemplo	CE₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE₅₀ (μM)	Emáx (%)
113	0,2	50%	232	>10	
114	0,4	30%	233	>10	
115	>10		234	0,3	10%
116	0,05	30%	235	>10	
117	>10		236	0,01	10%
118	>10		237	>10	
131	0,08	20%	238	>10	
132	>10		239	>10	
133	>10		240	1	10%
134	>10		241	>10	
135	>10		242	>10	
136	0,1	20%	243	>10	
137	0,05	60%	244	0,03	15%
138	>10		245	0,2	20%
139	0,06	20%	246	>10	
140	0,03	60%	247	>10	
142	>10		248	>10	
143	1	60%	249	>10	
144	>10	50%	250	>10	
145	>10		251	>10	
146	>10		252	0,06	40%
147	>10		253	>10	
148	>10		254	0,09	35%
149	1	30%	255	0,09	70%
150	>10		256	0,06	80%
151	5	30%	257	0,02	60%
152	>10		258	0,007	80%
153	0,1	20%	259	0,1	70%
154	0,7	44%	260	0,03	90%
155	>10		261	0,03	70%
156	0,35	77%	262	0,2	15%
157	>10		263	0,09	15%
158	>10		264	>10	
159	>10		265	>10	
160	>10		266	0,5	15%
161	1	20%	267	0,2	20%
162	1	20%	268	0,2	50%
163	>10		269	0,6	50%
164	>10		270	0,04	80%
165	>10		271	>10	

Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)	Ejemplo	CE ₅₀ (μM)	Emáx (%)
166	>10		272	0,05	30%

(iv) Ensayo de unión de radioligando del receptor 5-HT₆ humano

Preparación de membranas mediante tratamiento con ultrasonidos y centrifugación diferencial

5 Células procedentes de líneas celulares clónicas estables que expresaban el receptor correspondiente (5-HT₆) se lavaron con PBS (sin Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) y se recogieron en PBS con 0,02% de EDTA. Las células se recogieron por centrifugación a 500 g durante 10 minutos a 4°C, se lavaron con PBS y se centrifugaron (500 g, 10 minutos a 4°C). Los sedimentos se almacenaron a -80°C hasta su uso. Para la preparación de la membrana, el sedimento celular descongelado se resuspendió en tampón de sacarosa helada (sacarosa 0,25 M, HEPES 10 mM (pH 7,4), fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM en DMSO, 5 μg/mL de pepstatina-A, EDTA 3 mM, 0,025% de bacitracina) y se homogeneizaron con un Branson Sonifier W-250 (Ajustes: temporizador 4; control de salida 3; ciclo de trabajo constante; 2 a 3 ciclos). La rotura celular se comprobó con la ayuda de un microscopio. El resto de las células intactas se sedimentaron a 1000 g durante 10 minutos a 4°C. El material sobrenadante del tampón de sacarosa se centrifugó después a 60.000 g durante 1 hora a 4°C (Beckman XL Ultracentrifuge 80). El sedimento se resuspendió en 30 mL de tampón Tris enfriado con hielo (Tris 20 mM (pH 7,4), 5 μg/mL de pepstatina A, PMSF 0,1 mM, EDTA 3 mM) pipeteando a través de una pipeta serológica de 10 mL y se centrifugó durante 1 hora a 4°C a 60.000 g. Se realizó una resuspensión final en un pequeño volumen de tampón Tris enfriado con hielo (véase más arriba) presionando a través de una pipeta serológica, seguido de un tratamiento con ultrasonidos con un Branson Sonifier W-250 (Ajustes: temporizador 1; control de salida 3; ciclo de trabajo constante; 1 ciclo). Se determinó la concentración de proteína (BCA-Kit; Pierce) y las partes alícuotas se almacenaron a -80°C o en nitrógeno líquido para un almacenamiento a largo plazo.

Experimentos de unión al receptor

25 Todos los experimentos de unión al receptor se llevaron a cabo en el tampón de ensayo correspondiente en un volumen total de 200 μL, en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo (10⁻⁵ M a 10⁻⁹ M, dilución en serie de diez veces, determinaciones por duplicado). Los ensayos se terminaron por filtración sobre placas Packard Unifilter de Packard (GF/C o GF/B) empapadas previamente en polietileno (PEI 0,1% o 0,3%) con un cosechador de placas de 96 pocillos Tomtec MachIII U. Después de secar las placas durante 2 horas a 55°C en una cámara de secado, se añadió mezcla de centelleo (BetaPlate Scint; PerkinElmer). La radiactividad se midió en una Microbeta Trilux dos horas después de la adición de la mezcla de centelleo.

Ensayo de unión al receptor 5-HT₆

30 Células HEK293 que expresaban de forma estable el receptor h-5-HT₆ (secuencia de referencia del NCBI XM001435) se cultivaron en medio RPMI 1640 complementado con HEPES 25 mM, 10% de suero de ternera fetal y glutamina 1-2 mM. La preparación de membranas se realizó como se ha descrito anteriormente. Para estas membranas se determinó una K_D de 1,95 nM para [³H]-LSD (dietilamida de ácido lisérgico; Amersham, TRK1038) por medio de experimentos de unión con saturación. El día del ensayo, se descongelaron las membranas, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 5 mM, ácido ascórbico al 0,1%, pargilina 10 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 8 μg de proteína/ensayo y se homogeneizaron con agitación suave. Para los estudios de inhibición, se incubó [³H]-dietilamida de ácido lisérgico 1 nM en presencia de diversas concentraciones de compuesto del ensayo en tampón de ensayo. La unión no específica se definió con metiotepina 1 μM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Durante la incubación, las placas se agitaron en un agitador de placas a 100 rpm y se terminó por filtración de las placas en Packard Unifilter GF/C (0,1% de PEI), seguida por 2 ciclos de lavado con Tris-HCl 50 mM helado, CaCl₂ 5 mM.

Análisis de los datos

45 Los datos obtenidos a partir del recuento de centelleo líquido se analizaron mediante análisis de regresión no lineal iterativo con el uso de "Statistical Analysis System" (SAS): un programa similar a "LIGAND" tal como se describe por Munson y Rodbard (Anal. Biochem. 1980, 107, 220-239). El ajuste se realizó de acuerdo con las fórmulas descritas por Feldman (Anal. Biochem. 1972, 48, 317-338). Los valores de CI₅₀, nH y K_i se expresaron como la media geométrica. Para receptores con una baja afinidad hacia el compuesto del ensayo, en donde la concentración más alta del compuesto sometido a ensayo, inhibía menos del 30% de la unión específica del radioligando, los valores de K_i se determinaron según la ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 2099-2108) y se expresaron como mayor que (>).

50 Los resultados de los estudios de unión al receptor se expresan como las constantes de unión de receptor K_i(5-HT₆) tal y como se ha descrito anteriormente en esta memoria, y se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Unión de radioligando en el sitio agonista de 5-HT₆

Ejemplo	Ki (μM)	Ejemplo	Ki (μM)	Ejemplo	Ki (μM)
47	0,821	104	0,0208	124	0,0068
48	0,045	106	0,0260	125	0,0156
76	0,025	107	0,0220	126	0,0234
97	0,0024	108	0,0669	127	0,0443
98	0,0224	109	0,0556	128	0,0043
99	0,0221	112	0,0170	129	0,0132
100	0,0475	119	0,0378	130	0,0181
101	0,0223	120	0,0183	1184	0,008
102	0,0092	121	0,6209	226	2,06
103	0,0299	122	0,1896	231	0,855
104	0,0596	123	0,0583		

En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una buena afinidad hacia el receptor 5-HT₆ (K_i < 1000 nM o > 5 nM).

5 (v) Determinación de los efectos sobre la hiperlocomoción inducida por un psicoestimulante en ratones

En seres humanos y en animales de experimentación, la anfetamina afecta profundamente a la actividad motora, la función sensomotora, el sueño, la atención, los comportamientos agresivos y sexuales, el aprendizaje y la memoria, las conductas operantes, el apetito y la ingesta de alimentos. Además, la anfetamina induce reacciones psicóticas en individuos normales y exacerba los síntomas de la esquizofrenia en pacientes. En animales de experimentación, se considera que varios comportamientos distintos se correlacionan con la psicosis por anfetamina. Por ejemplo, la hiperactividad inducida por anfetamina en los roedores se cree que muestra los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. Una reversión de estos comportamientos se utiliza para predecir el potencial de actividad antipsicótica de fármacos en estudios preclínicos.

En los seres humanos, la fenciclidina (PCP) es conocida por producir un síndrome de efectos conductuales que tiene muchas características en común con la esquizofrenia. Por lo tanto, el antagonismo de los efectos de PCP puede ser una evidencia de la eficacia antipsicótica de un compuesto.

Animales

Ratones NMRI machos (5 semanas de edad, Janvier, Francia) o ratones C57BL/6J (6 semanas de edad, Janvier, Francia) fueron alojados por grupos y se permitió el acceso sin límite a comida y agua. Se impuso un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, con periodos de luz encendida entre las 5:30 y las 17:30 horas. Todas las pruebas se produjeron entre las 7:00 y las 13:00 horas. Todos los procedimientos fueron aprobados por "Abbott Institucional Animal Care and Use Committee" (EE.UU.) o la Oficina de Protección de Animales (Alemania) y se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices de los Institutos Nacionales de Salud para la guía del cuidado y uso de animales de laboratorio y las leyes nacionales aplicables en las instalaciones acreditadas por la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio.

Métodos

El día del experimento, los animales se llevaron desde las instalaciones para animales a la sala experimental y se permitió su aclimatación durante al menos 30 minutos. Los animales se colocaron después en las jaulas de ensayo durante un periodo de aclimatación de 60 minutos. A los animales se les inyectó después por vía ip el compuesto del ensayo y fueron devueltos a las jaulas del ensayo. Treinta minutos más tarde, a los ratones se les inyectó d-anfetamina (2,0 mg/kg, AMP, Sigma, n° A5880, sc) o fenciclidina (2,0 mg/kg, PCP, Sigma, n° P3029, sc), y volvieron a las jaulas del ensayo durante 90 minutos. Cada grupo de tratamiento constaba de 8-10 animales. Los datos se obtuvieron utilizando el sistema de jaula de rejilla Photobeam (SDI, San Diego Instruments, CA). Los datos analizados fueron: movimientos finos, deambulaciones y movimientos totales (finos + deambulaciones). Los datos se sometieron a ANOVA de uno o dos factores exenta de distribución, seguida de pruebas de Tukey y de Dunnett a posteriori.

Resultados

El Ejemplo 42 atenúa significativamente la hiperactividad inducida por AMP y de manera dependiente de la dosis (efecto principal F(3,29) = 6,2, P<0,001) (Figura 1).

El Ejemplo 181 administrado a los animales a 1,0 y 3,0 mg/kg antes de AMP, atenúa de manera significativa la hiperactividad inducida por AMP y de manera dependiente de la dosis (efecto principal $F(7,29) = 11,5$, $P < 0,0001$) (Figura 2a). Además, no se observaron efectos del Ejemplo 181 sobre la actividad espontánea (Figura 2b).

5 El Ejemplo 169 administrado a los animales a 10 y 30 mg/kg antes de AMP; atenúa de manera significativa la hiperactividad inducida por AMP y de manera dependiente de la dosis (efecto principal $F(7,29) = 12,6$, $P < 0,0001$) (Figura 3 a). Además, no se observaron efectos del Ejemplo 169 sobre la actividad espontánea (Figura 3b).

El Ejemplo 2 atenúa de manera significativa la hiperactividad inducida por PCP y de manera dependiente de la dosis (efecto principal $F(4,26) = 3,5$, $P < 0,05$) (Figura 4).

d. Métodos de uso de los compuestos

10 Los compuestos de esta invención son moduladores del receptor $5-HT_{2C}$ o del receptor $5-HT_6$ o moduladores tanto del receptor $5-HT_{2C}$ como $5-HT_6$. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de la presente invención son agonistas y agonistas parciales del receptor $5-HT_{2C}$ o antagonistas del receptor $5-HT_6$. En ciertas otras realiza-
15 ciones de la invención, los compuestos de la presente invención son agonistas y agonistas parciales del receptor $5-HT_{2C}$ y también antagonistas del receptor $5-HT_6$. Por lo tanto, tales compuestos son de interés para la prevención o el tratamiento de estados de enfermedad asociados con uno o ambos receptores $5-HT_{2C}$ y $5-HT_6$. Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos para uso en un método para prevenir o tratar un estado de enferme-
20 dad de este tipo en un sujeto que requiere un tratamiento del mismo. El sujeto que requiere un tratamiento del mismo puede ser un mamífero, tal como, pero no limitado a, un ser humano.

20 En un aspecto, el estado de enfermedad es una disfunción cognitiva, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis o hipertensión ocular. Ejemplos de disfunción cognitiva son déficits en la memoria, la cognición y el aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve, o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de trastornos de la perso-
25 nalidad son esquizofrenia y déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia. Ejemplos de trastornos afectivos son depresión, ansiedad, trastorno bipolar y trastornos obsesivos compulsivos, o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de trastornos del movimiento o motores son enfermedad de Parkinson y epilepsia. Ejemplos de trastornos alimenticios son anorexia y bulimia. Ejemplos de trastornos gastrointestinales son síndrome del intestino irri-
30 table. Ejemplos de enfermedades asociadas con la neurodegeneración son accidente cerebrovascular, traumatismo medular o céfalico y lesiones en la cabeza.

35 En ciertas realizaciones, el estado de enfermedad es un estado de dolor que incluye el dolor nociceptivo, dolor neuropático o una combinación de los mismos. Tales afecciones o trastornos de dolor pueden incluir, pero no se limitan a, dolor post-operatorio, dolor osteoartítico, dolor debido a inflamación, dolor por artritis reumatoide, dolor musculoesquelético, dolor por quemadura (incluyendo quemadura de sol), dolor ocular, dolor asociado con afecciones dentales (como caries dental y gingivitis), dolor post-parto, fractura ósea, herpes, VIH, lesión nerviosa traumática, accidente cerebrovascular, post-isquemia, fibromialgia, distrofia simpática refleja, síndrome de dolor regional comple-
40 jo, lesión de la médula espinal, ciática, dolor por miembro fantasma, neuropatía diabética, hiperalgesia y cáncer. En ciertas otras realizaciones, el estado de enfermedad es disfunción de la vejiga, que incluye incontinencia urinaria.

40 En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para uso en un método para prevenir (el desarrollo de) un estado de enfermedad, tal como disfunción cognitiva, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, dolor, incontinen-
45 cia urinaria, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis o hipertensión ocular. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "prevenir" un estado de enfermedad, tal como una disfunción cognitiva, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o
50 motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis o hipertensión ocular, mediante la administración de cualquiera de los compuestos descritos en este documento, significa que las característi-
55 cas o síntomas físicos detectables de la enfermedad o afección no se desarrollan después de la administración del compuesto descrito en el presente documento. Específicamente, el método de la presente invención comprende la administración al sujeto que requiere un tratamiento de los mismos (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos tal y como se describen en esta memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Alternativamente, el método comprende adminis-
trar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos tal y como se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una cantidad tera-
péuticamente eficaz de al menos un fármaco potenciador cognitivo.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para uso en un método para prevenir la pro-
gresión (por ejemplo, el empeoramiento) de un estado de enfermedad, tal como una disfunción cognitiva, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o

5 motores, migraña, dolor, incontinencia urinaria, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis o hipertensión ocular. El método comprende administrar al sujeto que requiere un tratamiento de los mismos (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos tal y como se describen en esta memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Alternativamente, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos tal y como se describen en esta memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Existen varias líneas de evidencia que sugieren que los agonistas o agonistas parciales de 5-HT_{2C} tendrían un uso terapéutico en una variedad de enfermedades, trastornos y afecciones.

10 Modelos de ratones con genes desactivados que carecen del receptor 5-HT_{2C} muestran hiperfagia, obesidad y son más propensos a convulsiones y muerte súbita [Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D (1995) Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature* 374:542-546]. También muestran un comportamiento de tipo compulsivo [Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, Akana SF (2003). Compulsive behavior in the 5-HT_{2C} receptor knockout mouse. *Phys. Behav.* 78:641-649], hipersensibilidad al estrés repetido [Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, Akana SF (2003). Repeated stress in young and old 5-HT_{2C} receptor knockout mouse. *Phys. Behav.* 79:217-226], vigilia [Frank MG, Stryker MP, Tecott LH (2002). Sleep and sleep homeostasis in mice lacking the 5-HT_{2C} receptor. *Neuropsychopharmacology* 27:869-873], hiperactividad y dependencia de drogas [Rocha BA, Goulding EH, O'Dell LE, Mead AN, Coufal NG, Parsons LH, Tecott LH (2002). Enhanced locomotor, reinforcing and neurochemical effects of cocaine in serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor mutant mice. *J. Neurosci.* 22:10039-10045].

25 5-HT_{2C} es único entre otros receptores acoplados a proteína G (GPCR) porque su pre-ARNm es un sustrato para la modificación de bases a través de la desaminación hidrolítica de adenosinas para producir inosinas. Cinco adenosinas, situadas dentro de una secuencia que codifica el segundo dominio intracelular putativo se pueden convertir a inosinas. Esta edición puede alterar el potencial de codificación de los codones de tripletes y permite la generación de múltiples isoformas diferentes del receptor. Se observó que las isoformas del receptor editadas tenían menos capacidad para interaccionar con las proteínas G, en ausencia de estimulación agonista [Werry, TD, Loiacono R, Sexton PA, Christopoulos A (2008). RNA editing of the serotonin 5-HT_{2C} receptor and its effects on cell signaling, pharmacology and brain function. *Pharmac. Therap.* 119:7-23].

30 Las isoformas de 5-HT_{2C} editadas con una función reducida se expresan de manera significativa en el cerebro de las víctimas de suicidio deprimidas [Schmauss C (2003) Serotonin 2C receptors: suicide, serotonin, and runaway RNA editing. *Neuroscientist* 9:237-242. Iwamoto K, Kato T (2003). RNA editing of serotonin 2C receptor in human post-mortem brains of major mental disorders. *Neurosci. Lett.* 346:169-172] y en ratas con indefensión aprendida (un modelo animal bien establecido de depresión) [Iwamoto K, Nakatanib N, Bundoa M, Yoshikawab T, Katoa T (2005). Altered RNA editing of serotonin 2C receptor in a rat model of depression. *Neurosci. Res.* 53: 69-76] lo que sugiere un vínculo entre la función de 5-HT_{2C} y la depresión. También hay implicaciones de isoformas de 5-HT_{2C} editadas y la memoria espacial [Du Y, Stasko M, Costa AC, Davissona MT, Gardiner KJ (2007). Editing of the serotonin 2C receptor pre-mRNA Effects of the Morris Water Maze. *Gene* 391:186-197]. Además, las isoformas completamente editadas del receptor 5-HT_{2C} humano muestran una notable reducción de la sensibilidad hacia dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y hacia drogas antisicóticas atípicas clozapina y loxapina, lo que sugiere un posible papel del receptor en la etiología y la farmacología de la esquizofrenia [Niswender CM, Herrick-Davis K., Dilley GE, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier CA, Emeson RB, Sanders-Bush E (2001). RNA Editing of the Human Serotonin 5-HT_{2C} Receptor: Alterations in Suicide and Implications for Serotonergic Pharmacotherapy. *Neuropsychopharm.* 24:478-491].

45 Recientemente, la disponibilidad de agonistas del receptor 5-HT_{2C} potentes y selectivos ha hecho posible investigar directamente los efectos de agonistas de 5-HT_{2C} y su potencial terapéutico. Por lo tanto, estudios recientes han demostrado que agonistas selectivos de 5-HT_{2C} generan una disminución en la ingesta de alimentos y la ganancia de peso corporal en ratas normales y obesas [Smith BM, et al. (2008). Discovery and structure-activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist for the treatment of obesity. *J Med Chem* 51:305-313. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskin D, Whelan K, Martin M, Morgan M, Chen W, Al-Shama H, Smith B, Chalmers D, Behan D (2008) Lorcaserin, A Novel Selective Human 5-HT_{2C} Agonist: In Vitro and In Vivo Pharmacological Characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 325:577-587. Rosenzweig-Lipson S, Zhang J, Mazandarani H, Harrison BL, Sabb A, Sabalski J, Stack G, Welmaker G, Barrett JE, Dunlop J (2006) Antiobesity-like effects of the 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-161503. *Brain Res.* 1073-1074:240-251. Dunlop J, Sabb AL, Mazandarani H, Zhang J, Kalgaonker S, Shukhina E, Sukoff S, Vogel RL, Stack G, Schechter L, Harrison BL, Rosenzweig-Lipson S (2005). WAY-163909 [97bR, 10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indole], a novel 5-hydroxytryptamine 2C receptor -selective agonist with anorectic activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 313:862-869].

60 Además, agonistas selectivos del receptor 5-HT_{2C} producen efectos antidepresivos en modelos animales de depresión, comparables a los de SSRIs, pero con un inicio mucho más rápido de la acción y una ventana terapéutica que evita la disfunción sexual inducida por antidepresivos. Estos agonistas también eran eficaces en modelos animales de comportamiento compulsivo, tal como estaba previsto, inducían polidipsia y también mostraron una disminución

de la hiperactividad y la agresividad en roedores [Rosenzweig-Lipson S, Sabb A, Stack G, Mitchell P, Lucki I, Malberg JE, Grauer S, Brennan J, Cryan JF, Sukoff Rizzo SJ, Dunlop J, Barrett JE, Marquis KL (2007) Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 in rodents. *Psychopharmacology* (Berlin) 192:159-170. Rosenzweig-Lipson S, Dunlop J, Marquis KL (2007) 5-HT_{2C} receptor agonists as an innovative approach for psychiatric disorders. *Drug news Perspect*, 20: 565-571. Cryan, JF, Lucki I (2000). Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-Hydroxytryptamine 2C receptors. *J. Pharm. Exp. Ther.* 295:1120-1126].

La administración aguda o crónica de agonistas de 5-HT_{2C} disminuye la frecuencia de descarga de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, pero no la de la sustancia negra. Además los agonistas de 5-HT_{2C} reducen los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado (la región del cerebro más asociada con los efectos secundarios extrapiramidales) [Di Matteo, V., Di Giovanni, G., Di Mascio, M., & Esposito, E. (1999). SB 242084, a selective serotonin 2C receptor antagonist, increases dopaminergic transmission in the mesolimbic system. *Neuropharmacology* 38, 1195 - 1205. Di Giovanni, G., Di Matteo, V., Di Mascio, M., & Esposito, E. (2000). Preferential modulation of mesolimbic vs. nigrostriatal dopaminergic function by serotonin_{2C/2B} receptor agonists: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Synapse* 35, 53 - 61. Marquis KL, Sabb AL, Logue SF, Brennan JA, Piesla MJ, Comery TA, Grauer SM, Ashby CR, Jr., Nguyen HQ, Dawson LA, Barrett JE, Stack G, Meltzer HY, Harrison BL, Rosenzweig-Lipson S (2007) WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indole]: A novel 5-hydroxytryptamine 2C receptor-selective agonist with preclinical antipsychotic-like activity. *J Pharmacol Exp Ther* 320:486-496.]. Por lo tanto se espera que los agonistas del receptor 5-HT_{2C} disminuyan selectivamente los niveles de dopamina mesolímbica sin afectar a la vía nigroestriada, evitando de este modo los efectos secundarios EPS de antipsicóticos típicos. Varios agonistas del receptor de 5-HT_{2C} han mostrado actividad antipsicótica en modelos animales de esquizofrenia sin EPS, en base a la falta de efecto en la catalepsia [Marquis KL, Sabb AL, Logue SF, Brennan JA, Piesla MJ, Comery TA, Grauer SM, Ashby CR, Jr., Nguyen HQ, Dawson LA, Barrett JE, Stack G, Meltzer HY, Harrison BL, Rosenzweig-Lipson S (2007) WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indole]: A novel 5-hydroxytryptamine 2C receptor-selective agonist with preclinical antipsychotic-like activity. *J Pharmacol Exp Ther* 320:486-496. Siuciak JA, Chapin DS, McCarthy SA, Guanowsky V, Brown J, Chiang P, Marala R, Patterson T, Seymour PA, Swick A, Iredale PA (2007) CP-809,101, a selective 5-HT_{2C} agonist, shows activity in animal models of antipsychotic activity. *Neuropharmacology* 52:279-290]. La actividad antipsicótica de los agonistas del receptor 5-HT_{2C} sin EPS, junto con sus efectos beneficiosos en los trastornos del estado de ánimo y la cognición y sus efectos de tipo antiobesidad, hacen que los agonistas del receptor 5-HT_{2C} sean agentes únicos para el tratamiento de la esquizofrenia [Rosenzweig-Lipson S, Dunlop J, Marquis KL (2007) 5-HT_{2C} receptor agonists as an innovative approach for psychiatric disorders. *Drug news Perspect*, 20: 565-571. Dunlop J, Marquis KL, Lim HK, Leung L, Kao J, Cheesman C, Rosenzweig-Lipson S (2006). Pharmacological profile of the 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909; therapeutic potential in multiple indications. *CNS Dug Rev.* 12:167-177].

Además la modulación de 5-HT_{2C} se ha implicado en la epilepsia [Isaac M (2005). Serotonergic 5-HT_{2C} receptors as a potential therapeutic target for the antiepileptic drugs. *Curr. Topics Med. Chem.* 5:59:67], psoriasis [Thorlund K, Nordlind K (2007). Serotonergic drugs-a possible role in the treatment of psoriasis? *Drug News Perspect* 20:521-525], enfermedad de Parkinson y trastornos motores relacionados [Esposito E, Di Matteo V, Pierucci M, Benigno A, Di Giovanni, G (2007). Role of central 5-HT_{2C} receptor in the control of basal ganglia functions. *The Basal Ganglia Pathophysiology: Recent Advances* 97-127], déficits de comportamiento [Barr AM, Lahmann-Masten V, Paulus M, Gainetdinov RP, Caron MG, Geyer MA (2004). The selective serotonin-2A receptor antagonist M100907 reverses behavioral deficits in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 29:221-228], ansiedad [Dekeyne A, Mannoury la Cour C, Gobert A, Brocco M, Lejuene F, Serres F, Sharp T, Daszuta A, Soumier A, Papp M, Rivet JM, Flik G, Cremers TI, Muller O, Lavielle G, Millan MJ (2008). S32006, a novel 5-HT_{2C} receptor antagonist displaying broad-based antidepressant and anxiolytic properties in rodent models. *Psychopharmacology* 199:549-568. Nunes-de-Souza V, Nunes-de-Souza RL, Rodgers RJ, Canto-de-Souza A (2008). 5-HT₂ receptor activation in the midbrain periaqueductal grey (PAG) reduces anxiety-like behavior in mice. *Behav. Brain Res.* 187:72-79.], migraña [Leona M, Rigamonti A, D'Amico D, Grazi L, Usai S, Bussona G (2001). The serotonergic system in migraine. *Journal of Headache and Pain* 2(Supl. 1):S43-S46], enfermedad de Alzheimer [Arjona AA, Pooler AM, Lee RK, Wurtman RJ (2002). Effect of a 5-HT_{2C} serotonin agonist, dexnorfenfluramine, on amyloid precursor protein metabolism in guinea pigs. *Brain Res.* 951:135-140], dolor y lesión de la médula espinal [Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Hagihira S, Shibata M, Ueda K, Masimo T (2008). The role of RNA editing of the serotonin 2C receptor in a rat model of oro-facial neuropathic pain. *The European Journal of Neuroscience* 27:2373-2379. Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Takashina M, Hagihira S, Shibata M, Ueda K, Mashimo T (2008). Serotonin 2C receptor mRNA editing in neuropathic pain model. *Neurosci. Res.* 60:228-231. Kao T, Shumsky JS, Jacob-Vadakot S, Timothy HB, Murray M, Moxon, KA (2006). Role of the 5-HT_{2C} receptor in improving weight-supported stepping in adult rats spinalized as neonates. *Brain Res.* 1112:159-168.], disfunción sexual [Motofei IG (2008). A dual physiological character for sexual function: the role of serotonergic receptors. *BJU International* 101:531-534. Shimada I, Maeno K, Kondoh Y, Kaku H, Sugawara K, Kimura Y, Hatanaka K, Naitou Y, Wanibuchi F, Sakamoto S, Tsukamoto S (2008). Synthesis and structure-activity relationships of a series of benzazepine derivatives as 5-HT_{2C} receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* 16:3309-3320], abandono del tabaquismo [Fletcher PJ, Le AD, Higgins GA (2008). Serotonin receptors as potential targets for modulation of nicotine use and dependence. *Progress Brain Res.* 172:361-83], dependencia de sustancias [Bubar MJ, Cunningham KA (2008). Prospects for serotonin 5-HT_{2R} pharmacotherapy in psychostimulant abuse. *Progress Brain Res.* 172:319-46] e hipertensión ocular [Sharif NA, McLaughlin MA, Kelly CR (2006). AL-34662: a

potent, selective, and efficacious ocular hypotensive serotonin-2 receptor agonist. *J Ocul Pharmacol Ther.* 23:1-13].

Además, la modulación de 5HT puede ser útil en el tratamiento del dolor, tanto neuropático como nociceptivo, véase por ejemplo el documento de publicación de solicitud de Patente de EE.UU. US2007/0225277. Obatae, Hideaki; Ito, Naomi; Sasaki, Masayuki; Saito, Shigeru; Goto, Fumio. Possible involvement of spinal noradrenergic mechanisms in the antiallodynic effect of intrathecally administered 5 - HT_{2C} receptor agonists in the rats with peripheral nerve injury. *European Journal of Pharmacology* (2007), 567(1-2), 89-94. Serotonin_{2C} receptor mRNA editing in neuropathic pain model. Nakae, Aya; Nakai, Kunihiro; Tanaka, Tatsuya; Takashina, Masaki; Hagihira, Satoshi; Shibata, Masahiko; Ueda, Koichi; Mashimo, Takashi. Department of Anesthesiology & Intensive Care Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Neuroscience Research (Amsterdam, Netherlands) (2008), 60(2), 228-231.

5 Antiallodynic effects of intrathecally administered 5 - HT_{2C} receptor agonists in rats with nerve injury. Obata, Hideaki; Saito, Shigeru; Sakurazawa, Shinobu; Sasaki, Masayuki; Usui, Tadashi; Goto, Fumio. Department of Anesthesiology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan. *Pain* (2004), 108(1-2), 163-169. Influence of 5,7-dihydroxytryptamine (5 ,7-DHT) on the antinociceptive effect of serotonin (5 -HT) 5 - HT_{2C} receptor agonist in male and female rats. Brus, Ryszard; Kasperska, Alicja; Oswiecimska, Joanna; Szkilnik, Ryszard. Department of Pharmacology, Silesian Medical University, Zabrze, Pol. *Medical Science Monitor* (1997), 3(5), 654-656.

La modulación de los receptores 5HT₂ puede ser beneficiosa para el tratamiento de afecciones relacionadas con la función de la vejiga, en particular la incontinencia urinaria. [Discovery of a novel azepine series of potent and selective 5 - HT_{2C} agonists as potential treatments for urinary incontinence. Brennan, Paul E.; Whitlock, Gavin A.; Ho, Danny K. H.; Conlon, Kelly; McMurray, Gordon. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2009), 19(17), 4999-5003.

20 Investigation of the role of 5 -HT₂ receptor subtypes in the control of the bladder and the urethra in the anesthetized female rat. Mbaki, Y.; Ramage, A. G. Department of Pharmacology, University College London, London, UK. *British Journal of Pharmacology* (2008), 155(3), 343-356]. En particular, los compuestos con actividad agonista en 5-HT_{2C}, han demostrado ser útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria, véase por ejemplo los documentos de publicaciones de solicitudes de patente de EE.UU. US2008/0146583 y US2007/0225274.

25 Debido a su perfil de unión, los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades que responden a ligandos del receptor 5-HT₆ (o que son susceptibles de un tratamiento con un ligando del receptor 5-HT₆), es decir, que son eficaces para el tratamiento de trastornos médicos o enfermedades en las que ejercer una influencia (modulación) sobre los receptores 5-HT₆, conduce a una mejora del cuadro clínico o de la enfermedad que se está curando. Ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

30 Por trastornos o enfermedades del sistema nervioso central se entienden trastornos que afectan a la médula espinal y, en particular, al cerebro. En el sentido de la invención, el término "trastorno" significa perturbaciones y/o anomalías que se consideran normalmente como afecciones o funciones patológicas y que pueden manifestarse ellas mismas en forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Aunque el tratamiento de acuerdo con la invención se puede dirigir a trastornos individuales, es decir, anomalías o estados patológicos, también es posible que varias anomalías, que pueden estar ligadas causalmente entre sí, se combinen en patrones, es decir, síndromes, que se pueden tratar de acuerdo con la invención.

Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención son en particular trastornos que responden a una modulación del receptor 5-HT₆. Incluyen disfunciones cognitivas, tales como una falta de memoria, de conocimiento y de aprendizaje, en particular asociada con la enfermedad de Alzheimer, un deterioro cognitivo relacionado con la edad y un deterioro cognitivo leve, síndrome de falta de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano), trastornos alimenticios, como la anorexia y la bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como accidente cerebrovascular, traumatismo medular o cefálico y lesiones en la cabeza, como hidrocefalia, adicción a las drogas y obesidad.

Las enfermedades de adicción incluyen trastornos psiquiátricos y trastornos del comportamiento que están causados por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y también otras enfermedades de adicción, como la adicción a los juegos (trastornos de control de impulsos no clasificados en otra parte).

50 Ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo de canal de cloruro GABA, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes sicomotores, tales como 3,4-metilendioxi-N-metilamfetamina (éxtasis); amfetamina y sustancias de tipo amfetaminas como metilfenidato y otros estimulantes que incluyen la cafeína. Las sustancias adictivas que entran particularmente en consideración son los opiáceos, cocaína, amfetaminas o sustancias similares a las amfetaminas, nicotina y alcohol.

55 En relación con el tratamiento de enfermedades de adicción, se da preferencia particular a aquellos compuestos de acuerdo con la invención que por sí mismos no poseen ningún efecto psicotrópico. Esto también se puede observar en una prueba utilizando ratas, las cuales después de haber recibido los compuestos que se pueden utilizar de acuerdo con la invención, reducen su autoadministración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo, de cocaína.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos cuyas causas se pueden atribuir al menos parcialmente a una actividad anómala de los receptores 5-HT₆.

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos trastornos que pueden estar influenciados, en el sentido de un tratamiento medicinal conveniente, por la unión de parejas de unión (ligandos) administradas preferiblemente de forma exógena, a receptores 5-HT₆.

10 Las enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan frecuentemente por un desarrollo progresivo, es decir, las afecciones descritas anteriormente cambian con el curso del tiempo; por regla general, aumenta la gravedad, y las afecciones posiblemente pueden combinarse en sí o pueden aparecer otras afecciones, además de las que ya existen.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar un gran número de signos, síntomas y/o disfunciones que están conectados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, las afecciones mencionadas anteriormente. Estos signos, síntomas y/o disfunciones incluyen, por ejemplo, una relación alterada con la realidad, la falta de percepción y capacidad para cumplir con las normas sociales habituales o las exigencias de la vida, cambios en el temperamento, cambios en impulsos individuales, como el hambre, el sueño, la sed, etc., y en el estado de ánimo, alteraciones en la capacidad para observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular labilidad emocional, alucinaciones, alteraciones del ego, distracción, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas delirantes, habla salmodiada, falta de sincinesia, paso corto, postura flexionada del tronco y las extremidades, temblores, escasez de expresión facial, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad y capacidad de decisión obstaculizadas, capacidad de asociación disminuida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, trastornos de pánico, síntomas de abstinencia asociados con dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes de discinesia y trastornos con tics, por ejemplo, corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la-Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo, vértigo posicional periférico, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondría y similares.

25 En el sentido de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como profilaxis de recaída o profilaxis de fase, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos. El tratamiento se puede orientar sintomáticamente, por ejemplo, como la supresión de síntomas. Se puede llevar a cabo durante un período corto, estar orientado a un plazo mediano o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, en el contexto de una terapia de mantenimiento.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención son preferentemente adecuados para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, más preferiblemente para el tratamiento de disfunciones cognitivas y, en particular, para el tratamiento de disfunciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades de adicción causadas, por ejemplo, por un abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos, narcóticos, nicotina o alcohol, incluyendo trastornos psíquicos y perturbaciones conductuales relacionadas con los mismos.

40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención son especialmente adecuados para el tratamiento de trastornos nutricionales, como la obesidad, así como enfermedades relacionadas con los mismos, tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades digestivas, enfermedades respiratorias, cáncer o diabetes de tipo 2.

45 En el contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos implica un método. En este método, una cantidad eficaz de uno o varios compuestos, como norma formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo que se va a tratar, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. El que un tratamiento de este tipo esté indicado, y en qué forma va a tener lugar, depende del caso individual y está sujeto a evaluación médica (diagnóstico) que toma en consideración los signos, síntomas y/o disfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.

50 Los niveles de dosificación reales de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del(de los) compuesto(s) activo(s) que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un sujeto particular (por ejemplo, un mamífero, preferiblemente, un ser humano (paciente)), las composiciones y el modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad de la afección a tratar y el estado y el historial médico previo del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, está dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

55 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a un sujeto como una composición farmacéutica que comprende los compuestos de interés en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la presente invención significa una

cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable, aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidido por el médico encargado dentro del alcance del juicio médico fundamentado. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz, específico para cualquier paciente particular, dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de la experiencia de la técnica, comenzar con una dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención, administrada a un sujeto (es decir, un mamífero, tal como un ser humano) oscila entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis con fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

e. Composiciones farmacéuticas

En otra realización más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden los compuestos de la presente invención o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden compuestos de la presente invención que se pueden formular junto con al menos un vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

En aún otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con uno o varios compuestos que no son los compuestos de la presente invención. Ejemplos de uno o varios compuestos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a uno o varios fármacos que mejoran el conocimiento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un aerosol oral o nasal. El término "parenteral", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal y como se usa en esta memoria, significa un material de relleno, un diluyente, un material de encapsulación o un auxiliar de formulación de cualquier tipo no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero no limitados a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitados a, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitados a, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, pero no limitados a, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero no limitados a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como, pero no limitados a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitados a, lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según estime el formulador.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles, justo antes del uso. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar me-

diante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico fenol y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

- 5 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de solución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

10 Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre fármaco y polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

15 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril, justo antes del uso.

- 20 Las formas de dosificación sólidas para una administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente o un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos.
- 25 En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

30 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar derivado de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 35 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que libere el o los ingredientes activos solos, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear incluyen sustancias poliméricas y ceras.

40 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o varios de los vehículos mencionados anteriormente.

- 45 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

- 50 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

- 55 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con vehículos no irritantes adecuados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la tempe-

ratura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen generalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable, capaz de formar liposomas, se puede utilizar. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, agentes estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) utilizados por separado o juntos.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, NY (1976), p. 33 y siguientes.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, aerosoles, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente que pueda ser necesario. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico fundamentado, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin producir toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación razonable entre beneficio/riesgo.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge et al. describen detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 y siguientes). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención o por separado, haciendo reaccionar una función exenta de bases con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodurato, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera se obtienen productos hidrosolubles o solubles en aceite, o dispersables. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de esta invención, haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero no limitadas a, el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no limitado a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes de amonio cuaternario no tóxico y de amina que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio, etilamonio y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco" tal como se utiliza en la presente memoria, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance del juicio médico fundamentado, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso previsto.

La presente invención también contempla compuestos de la presente invención formados por medios sintéticos o formados por biotransformación *in vivo* de un profármaco.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas para los

fines de la invención.

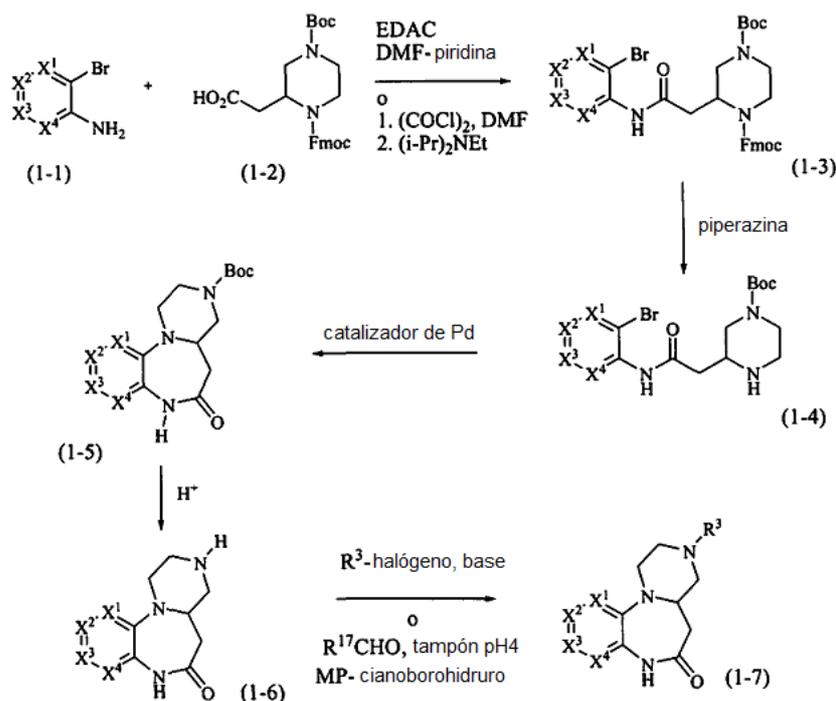
f. Síntesis general

Esta invención se entiende que incluye compuestos de la presente invención, ya sea preparados por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos mediante procesos metabólicos incluye los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o los procesos que ocurren *in vitro*.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a través de una variedad de procedimientos que un experto en la técnica comprenderá y se describen en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción en la que los grupos G¹, G², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{4a}, R^{5a}, R¹⁴, X¹, X², X³, X⁴, Y³ e Y⁴ tienen los significados tal y como se han indicado en la sección Compendio de la invención, a menos que se indique lo contrario, se pueden sintetizar como se muestra en los Esquemas 1-21.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los Esquemas siguientes son: Bn para bencilo; Boc para *t*-butoxicarbonilo; Boc₂O para dicarbonato de di-*tert*-butilo; Bu para butilo; BuLi para butil-litio; DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; DMF para *N,N*-dimetilformamida; EDAC o EDCI para clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; Et para etilo; Et₃N para trietilamina; EtOH para etanol; Fmoc para 9-fluorenilmetoxicarbonilo; HOAc para ácido acético; mCPBA para ácido *m*-cloroperoxibenzoico; Me para metilo; MeOH para metanol; MP para resina macroporosa; NBS para *N*-bromosuccinimida; *i*-PR para isopropilo; Ph para fenilo; PPh₃ para trifenilfosfina; THF para tetrahidrofurano; y Tr para trilito o trifenilmetilo.

Esquema 1



Como se indica en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (1-6) y (1-7), en donde X¹, X², X³, X⁴ son como se definen en el Compendio de la invención y R³ es hidrógeno, alquilo o -(CR^{4a}R^{5b})_m-G¹, que son representativos de los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (1-1). *o*-Bromoanilina (1-1) se puede acoplar con ácido 2-(1-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonil)-4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-*il*)acético (1-2) utilizando condiciones conocidas por los expertos en la técnica, que acoplan ácidos carboxílicos a aminas para generar amidas, proporcionará compuestos de fórmula (1-3). Ejemplos de condiciones conocidas para generar amidas a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una amina incluyen, pero no se limitan a la adición de un reactivo de acoplamiento tal como pero no limitado a clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI, EDAC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-*il*)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-*il*-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU). Los reactivos de acoplamiento se pueden añadir como un sólido, una solución o como el reactivo unido a una resina de soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, reactivos de acoplamiento auxiliares pueden facilitar la reacción de acoplamiento. Reactivos de acoplamiento auxiliares que se utilizan frecuentemente en las reacciones de acoplamiento incluyen pero no se limitan a, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en

disolventes tales como, pero no limitados a, tetrahydrofurano, *N,N*-dimetilformamida, piridina y acetato de etilo o una combinación de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. El resto ((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilo (Fmoc) se puede eliminar selectivamente mediante tratamiento con piperazina entre temperatura ambiente y 40°C durante 2-24 horas en diclorometano, con metanol añadido para hacer la reacción homogénea, para proporcionar compuestos de fórmula (1-4).

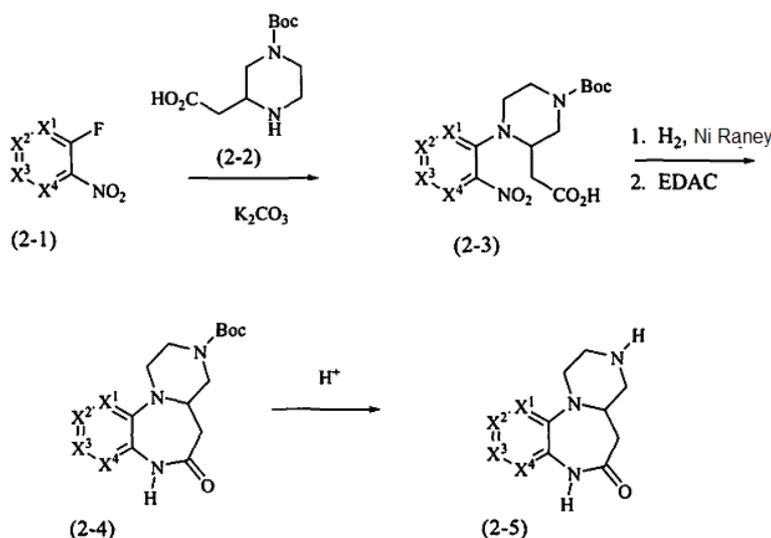
Alternativamente, los compuestos de fórmula (1-3) se pueden producir a partir de compuestos de fórmula (1-1) y (1-2) mediante una conversión inicial de (1-2) al cloruro de ácido correspondiente. El cloruro de ácido se puede preparar típicamente poniendo en suspensión el ácido carboxílico (1-2) en un disolvente tal como diclorometano y después añadiendo cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. El disolvente se puede eliminar por evaporación, y el cloruro de ácido se puede disolver de nuevo en un disolvente tal como tetrahydrofurano o piridina. La adición de un compuesto de fórmula (1-1) en presencia de una base de Hunig proporcionará compuestos de fórmula (1-3). La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas durante un período de tiempo que oscila desde varias horas a varios días.

Los compuestos de fórmula (1-4) pueden convertirse en compuestos de fórmula (1-5) con una reacción de acoplamiento catalizada con un catalizador de paladio. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1-4) en un disolvente tal como dioxano se pueden tratar con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en presencia de un ligando tal como cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropil-fenil)imidazolío y una base tal como *t*-butoxido sódico calentado a 90-120°C durante 1 a 5 días, para proporcionar compuestos de fórmula (1-5). Alternativamente, la reacción de acoplamiento cruzado puede utilizar un catalizador tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en presencia de un ligando, diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina, y una base, *t*-butoxido sódico, en un disolvente tal como *t*-butanol calentado con radiación de microondas a 120°C durante aproximadamente 20 minutos.

El grupo protector *t*-butoxicarbonilo (Boc) de los compuestos de fórmula (1-5) se puede eliminar mediante tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano, para proporcionar compuestos de fórmula (1-6) que son representativos de los compuestos de fórmula (I). El esquema del grupo protector ortogonal utilizado en esta secuencia es solo representativo de posibles esquemas. Un experto en la técnica puede utilizar otras parejas de grupos protectores ortogonales para conseguir compuestos de fórmula (1-6).

Los compuestos de fórmula (1-6) se pueden convertir en compuestos de fórmula (1-7), que también son representativos de los compuestos de fórmula (I) a través de una alquilación o por un procedimiento de aminación reductora, en el que R³ es alquilo o -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹ y R^{4a}, R^{5a}, m y G¹ son como se definen en el Compendio de la invención. El tratamiento de compuestos de fórmula (1-6) con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio caliente (40-70°C) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida durante 6 a 24 horas, proporciona compuestos de fórmula (1-7). Alternativamente, los compuestos de fórmula (1-6) se pueden convertir en compuestos de fórmula (1-7) mediante tratamiento con un aldehído de fórmula R¹⁷CHO, en donde R¹⁷ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo, en presencia de un reductor tal como MP-cianoborohidruro en un entorno ácido tal como una solución tampón de pH 4, ya sea a temperatura ambiente o calentada convencionalmente o con radiación de microondas.

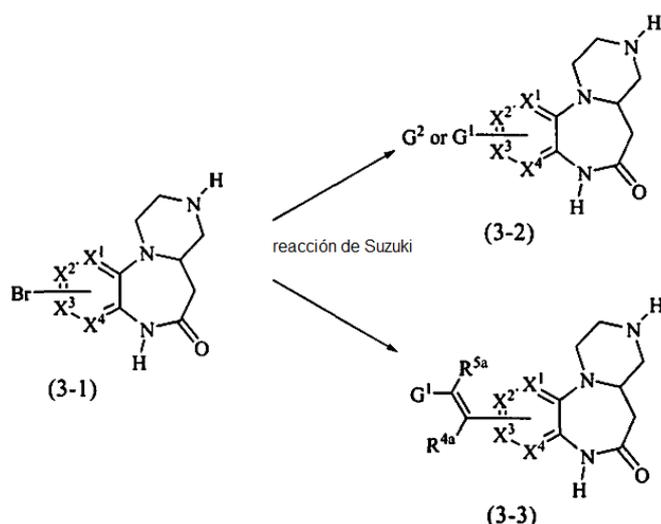
Esquema 2



Como se indica en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (2-5) que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en la que X¹, X², X³ y X⁴ son como se han definido en el Compendio de la invención, se pueden preparar

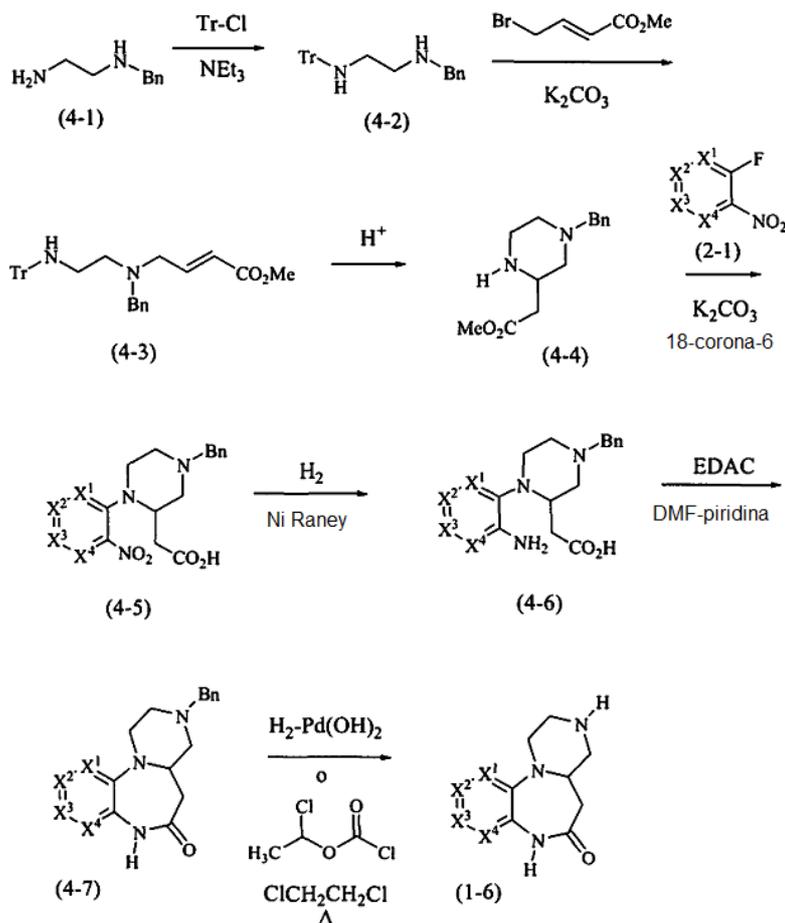
a partir de compuestos de fórmula (2-1). Un compuesto de fórmula (2-1) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (2-2) en presencia de una base tal como carbonato de potasio en una mezcla de agua y acetonitrilo calentada a 50-80°C durante 12-36 horas, para proporcionar compuestos de fórmula (2-3). Alternativamente, los compuestos de fórmula (2-1) y (2-2) se pueden combinar en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua y se tratan con una base tal como trietilamina calentada a aproximadamente 50°C de 12 a 30 horas, para proporcionar compuestos de fórmula (2-3). El grupo nitro de los compuestos de fórmula (2-3) se puede reducir con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como níquel Raney® en un disolvente tal como metanol, a temperatura ambiente. La anilina resultante correspondiente, se puede acoplar intramolecularmente después con el resto de ácido carboxílico usando el enlace amida, formando condiciones descritas en el Esquema 1, para proporcionar la diazapinona de fórmula (2-4). El grupo *t*-butoxicarbonilo de los compuestos de fórmula (2-4) se puede eliminar en condiciones ácidas descritas en el Esquema 1, para proporcionar compuestos de fórmula (2-5).

Esquema 3



Como se indica en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (3-2) y (3-3) que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en la que $G^1, G^2, R^{4a}, R^{5a}, X^1, X^2, X^3$ y X^4 son como se han definido en el Compendio de la invención, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (3-1), en donde uno de X^1, X^2, X^3 o X^4 es CBr. Los compuestos de fórmula (3-1) se transforman en compuestos de fórmula (3-2) y (3-3) en condiciones de reacción de Suzuki en donde los compuestos de (3-1) reaccionan con un arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o ácido vinil borónico o boronato. La reacción normalmente requiere el uso de una base y un catalizador. Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a K_2CO_3 , *t*-butoxido potásico, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 y CsF. Ejemplos de catalizadores incluyen, pero no están limitados a tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) diclorometano, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), FC1007®. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a agua, dioxano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares, o mezclas de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas utilizando calentamiento convencional o radiación de microondas.

Esquema 4

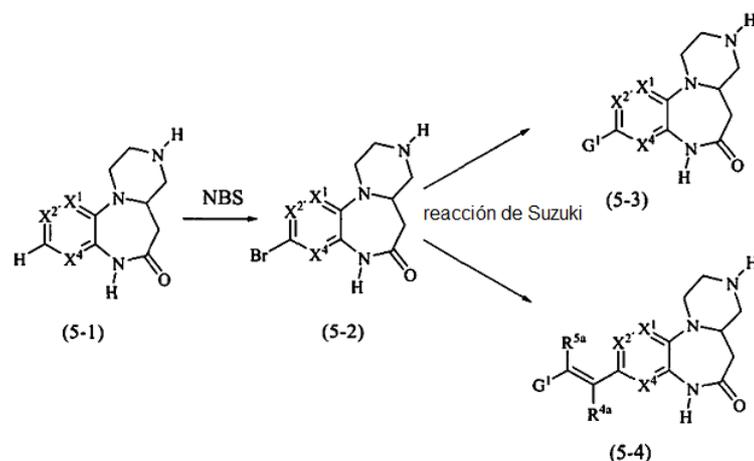


El esquema 4 describe un enfoque alternativo a los compuestos de fórmula (1-6), en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en el Compendio de la invención, comenzando con el compuesto (4-1). De acuerdo con ello, el compuesto (4-1) en diclorometano enfriado en un baño de hielo, puede reaccionar con cloruro de tritilo en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto (4-2). El compuesto (4-2) puede reaccionar posteriormente con (*E*)-4-bromobut-2-enoato de metilo en presencia de carbonato de potasio en acetonitrilo caliente, para proporcionar el compuesto (4-3). El tratamiento con ácido en una solución de metanol calentada elimina el grupo tritilo e induce la ciclación al compuesto (4-4). Calentar el compuesto (4-4) a reflujo en acetonitrilo con compuestos de fórmula (2-1) en presencia de carbonato potásico y 18-corona-6, proporciona compuestos de fórmula (4-5). La exposición de los compuestos de fórmula (4-5) a hidrógeno en presencia de níquel Raney® en metanol, proporciona las anilinas correspondientes, los compuestos (4-6). Los compuestos de fórmula (4-6) se ciclan a compuestos de fórmula (4-7) usando las condiciones de acoplamiento de enlace amida descritas en los Esquemas 1 y 2. El grupo bencilo de los compuestos de fórmula (4-7) se puede eliminar con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como hidróxido de paladio sobre carbono en etanol opcionalmente caliente, para proporcionar los compuestos de fórmula (1-6). Alternativamente, los compuestos de fórmula (1-6) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (4-7) mediante tratamiento con carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo en dicloroetano inicialmente a 0°C y después incrementando hasta 85°C. Posteriormente, el disolvente se cambia a metanol, y el calentamiento a 40-65°C proporciona los compuestos de fórmula (1-6). Ambos compuestos de fórmula (4-7) y (1-6) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

20

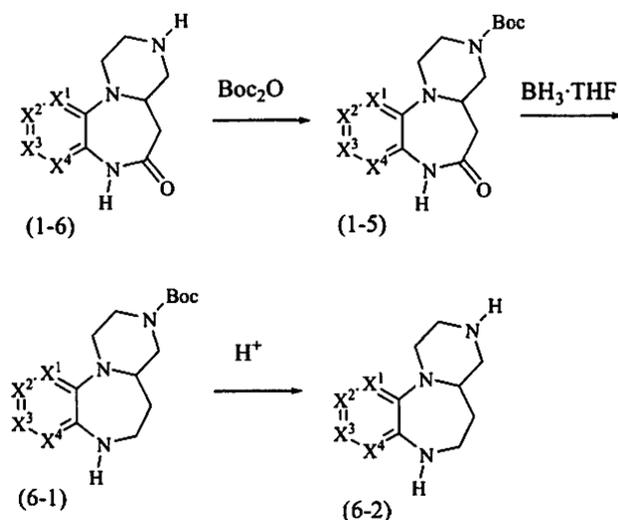
25

Esquema 5



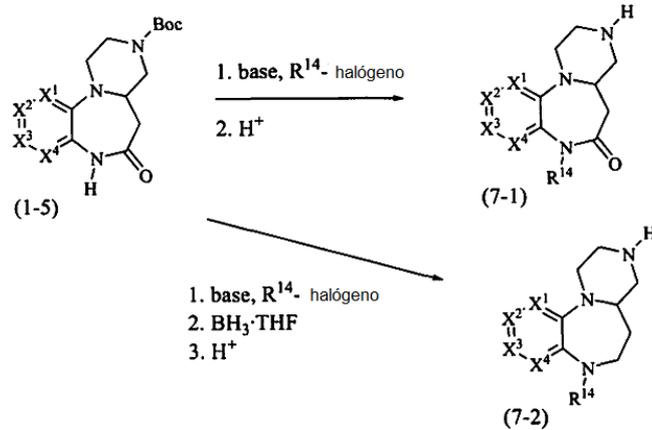
Como se indica en el Esquema 5, los compuestos de las fórmulas (5-3) y (5-4) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (5-1), en donde G¹, R^{4a}, R^{5a}, X¹, X² y X⁴ son como se han definido en el Compendio de la invención. De acuerdo con ello, los compuestos de fórmula (5-1) se pueden tratar con *N*-bromosuccinimida en una mezcla de ácido acético y agua a temperatura ambiente, para proporcionar compuestos de fórmula (5-2). Los compuestos de fórmula (5-2) se pueden tratar entonces con arilo, heteroarilo o ácidos vinil borónicos o boronatos bajo las condiciones de la reacción de Suzuki descritas en el Esquema 3, para proporcionar los compuestos de fórmulas (5-3) y (5-4) que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

10 Esquema 6



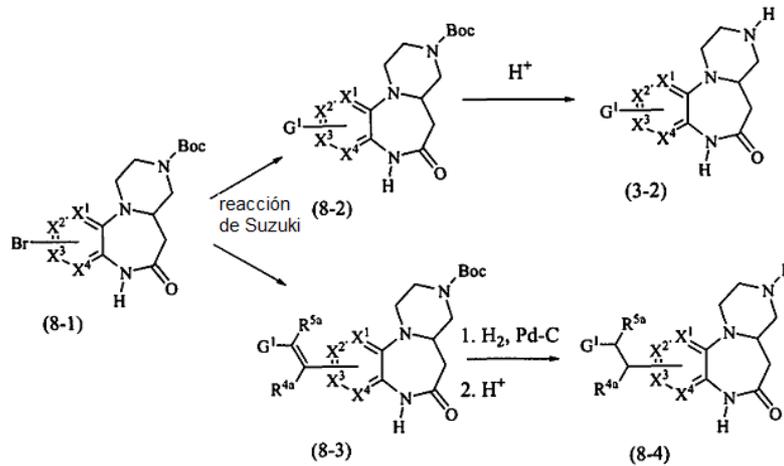
Como se indica en el esquema 6, los compuestos de fórmula (1-6) se pueden convertir en compuestos de fórmula (6-2), en la que X¹, X², X³ y X⁴ son como se han definido en el Compendio de la invención. Un experto en la técnica puede proteger la amina secundaria de los compuestos de fórmula (1-6). Un grupo protector particular es el resto *t*-butoxicarbonilo que se puede emplazar después del tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como trietilamina en diclorometano caliente, proporcionando de este modo los compuestos de fórmula (1-5). Los compuestos de fórmula (1-5) se pueden reducir con borano en tetrahidrofurano caliente, para proporcionar diazepinas de fórmula (6-1). El grupo *t*-butoxicarbonilo se puede eliminar de los compuestos de fórmula (6-1) mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como dioxano o diclorometano a temperatura ambiente o a temperatura elevada, para proporcionar compuestos de fórmula (6-2) que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 7



5 Como se indica en el Esquema 7, los compuestos de fórmula (7-1) y (7-2), en donde R¹⁴, X¹, X², X³ y X⁴ son como se han definido en el Compendio de la invención, siempre que R¹⁴ sea distinto de hidrógeno, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (1-5). Para este fin, los compuestos de fórmula (1-5) se pueden tratar con una base tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente. La posterior adición de un compuesto de fórmula R¹⁴-halógeno, es decir, yoduro de metilo, yoduro de etilo o un bromuro de bencilo, introduce el grupo R¹⁴. La eliminación del grupo *t*-butoxicarbonilo como se describe en el Esquema 6, proporciona compuestos de fórmula (7-1) que son representativos de los compuestos de fórmula (I). Después de la introducción del grupo R¹⁴, la diazepinona se puede reducir a la correspondiente diazepina con borano, como se describe en el Esquema 6. La eliminación del grupo *t*-butoxicarbonilo proporciona compuestos de fórmula (7-2), que también son representativos de los compuestos de fórmula (I).

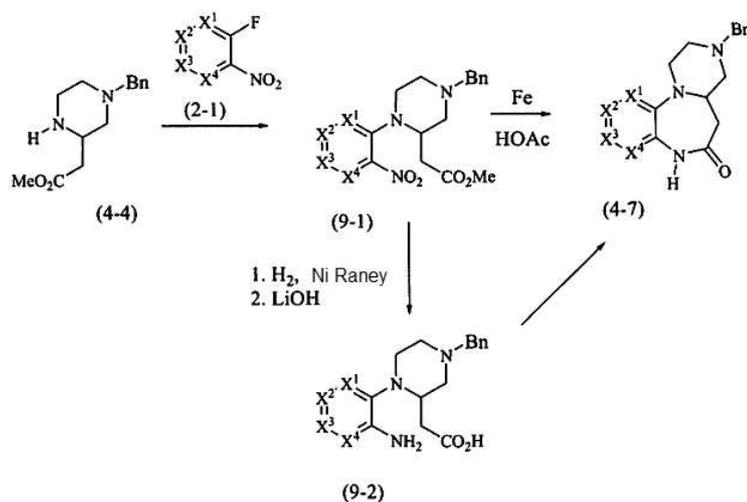
Esquema 8



15 Como se indica en el Esquema 8, los compuestos de fórmula (8-1) se pueden transformar en compuestos de fórmulas (3-2) o (8-4), en donde G¹, R^{4a}, R^{5a}, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen en el Compendio de la invención. Los compuestos de fórmula (8-1), en donde uno de X¹, X², X³ o X⁴ es CBr o CCl, pueden experimentar una reacción de Suzuki como se describe en el Esquema 3 para proporcionar compuestos de fórmulas (8-2) o (8-3). Los compuestos de fórmula (8-2) se pueden tratar con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en disolventes tales como dioxano o diclorometano, para proporcionar los compuestos de fórmula (3-2). Los compuestos de fórmula (8-3) se pueden reducir con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol. La eliminación posterior de un resto *t*-butoxicarbonilo proporciona compuestos de fórmula (8-4). Los compuestos de fórmulas (3-2) y (8-4) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

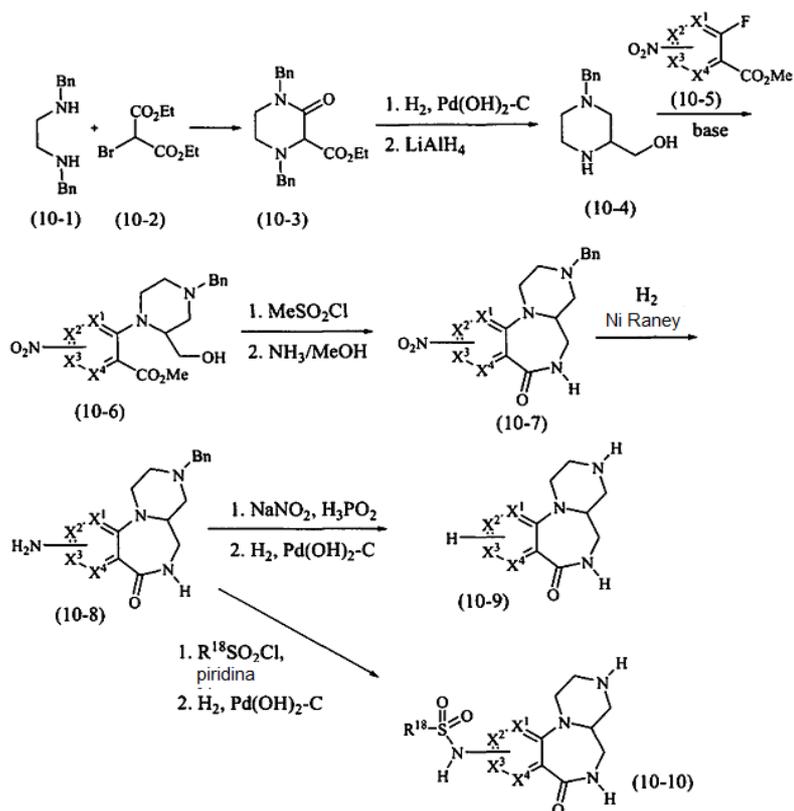
25

Esquema 9



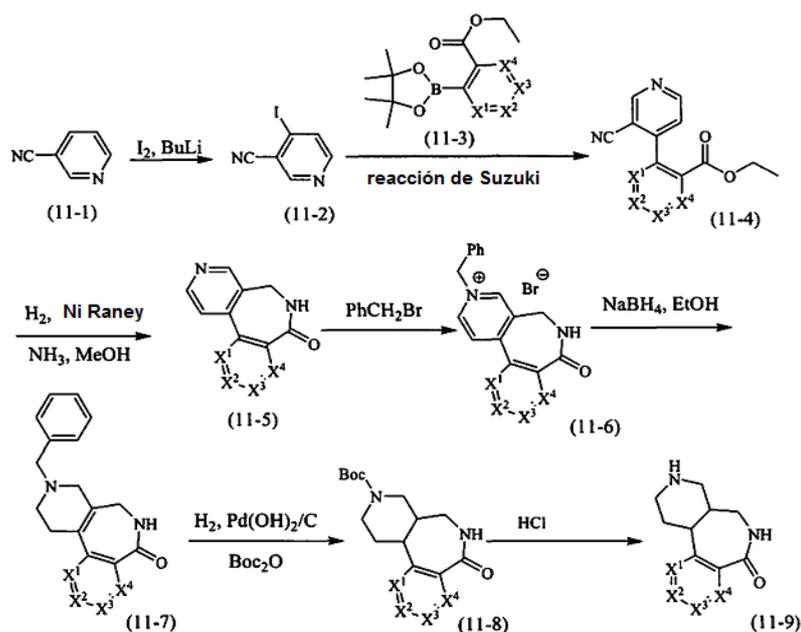
5 El esquema 9 describe un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de fórmula (4-7), en donde X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen en el Compendio de la invención. El compuesto (4-4) puede reaccionar con compuestos de fórmula (2-1) ya sea puro caliente o en presencia de una base tal como carbonato de potasio en *N,N*-dimetilformamida calentada, para proporcionar compuestos de fórmula (9-1). Los compuestos de fórmula (9-1), a continuación, se pueden reducir y ciclar en un solo paso después del tratamiento con hierro en ácido acético caliente, para proporcionar compuestos de fórmula (4-7). Alternativamente, los compuestos de fórmula (9-1) se pueden reducir con hidrógeno en presencia de níquel Raney® para proporcionar la anilina correspondiente. Posteriormente, el resto éster se puede hidrolizar con una base tal como hidróxido de litio, proporcionando los compuestos de fórmula (9-2). Los compuestos de fórmula (9-2) se ciclan a compuestos de fórmula (4-7) usando las condiciones de acoplamiento del enlace amida descritas en los Esquemas 1 y 2. Los compuestos de fórmula (4-7) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

15 Esquema 10



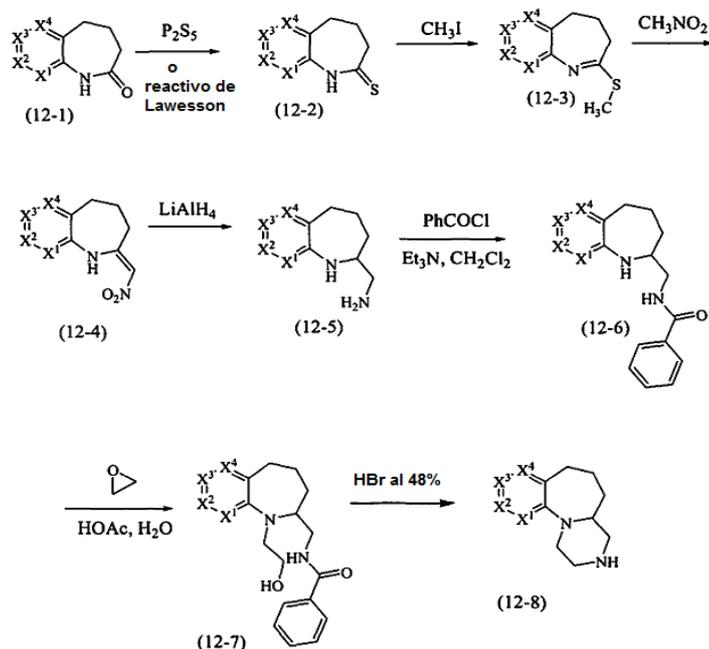
Como se indica en el Esquema 10, los compuestos de fórmula (10-1) y (10-2) son materiales de partida en la secuencia sintética para la preparación de los compuestos de fórmulas (10-9) y (10-10) en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en el Compendio de la invención y R^{18} es alquilo, arilo o heteroarilo. La combinación de los compuestos de fórmulas (10-1) y (10-2) en acetonitrilo caliente, proporciona el compuesto (10-3). La hidrogenación en presencia de hidróxido de paladio sobre carbono en etanol caliente elimina selectivamente el grupo bencilo del nitrógeno en la posición alfa al grupo carboetoxi. La posterior reducción con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, elimina todas las funcionalidades carbonilo y proporciona el compuesto (10-4). La reacción del compuesto (10-4) con compuestos de fórmula (10-5) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina en *N*-metil-2-pirrolidiona caliente, proporciona los compuestos de fórmula (10-6). La activación del resto hidroxilo de los compuestos de fórmula (10-6) se consigue con la exposición a cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de trietilamina. La exposición posterior a amoníaco en etanol en un reactor a presión calentado, produce el desplazamiento del sulfonato por amoníaco y la ciclación a diazepinonas de fórmula (10-7). El grupo nitró de los compuestos de fórmula (10-7) se puede reducir después a la amina correspondiente mediante tratamiento con hidrógeno y níquel Raney® en un reactor a presión en metanol caliente, para proporcionar los compuestos de fórmula (10-8). La amina de los compuestos de fórmula (10-8) se puede eliminar después por tratamiento con nitrito de sodio y ácido hipofosforoso en agua. El grupo bencilo se puede eliminar entonces por hidrogenación en presencia de hidróxido de paladio sobre carbono en etanol caliente, en un reactor a presión para proporcionar los compuestos de fórmula (10-9) que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en donde uno de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 es CH. Alternativamente, los compuestos de fórmula (10-8) se pueden sulfonar con $R^{18}SO_2Cl$ en piridina. La hidrogenación elimina el grupo bencilo para proporcionar los compuestos de fórmula (10-10) que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 11



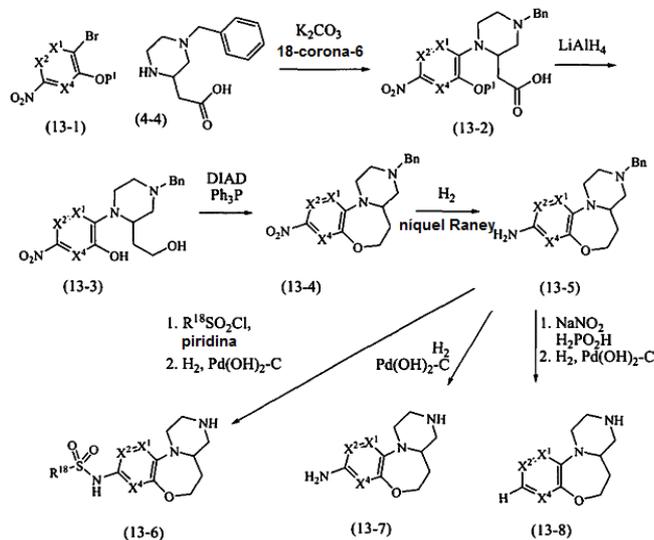
Como se indica en el Esquema 11, los compuestos de fórmula (11-9), en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en el Compendio de la invención, se pueden preparar a partir del compuesto (11-1). Después del tratamiento con butil litio y yodo, el compuesto (11-1) se convierte en el compuesto (11-2). El compuesto (11-2) se puede tratar entonces con un compuesto de fórmula (11-3) o el ácido borónico correspondiente, usando las condiciones de la reacción de Suzuki descritas en el Esquema 3 para proporcionar los compuestos de fórmula (11-4). Los compuestos de fórmula (11-4), se pueden tratar entonces con hidrógeno en presencia de níquel Raney® y amoníaco en un disolvente caliente, tal como metanol o etanol para proporcionar los compuestos de fórmula (11-5). Los compuestos de fórmula (11-5), se pueden tratar después con bromuro de bencilo en un disolvente tal como tolueno o acetonitrilo que puede estar opcionalmente caliente para proporcionar los compuestos de fórmula (11-6). Los compuestos de fórmula (11-6), se pueden reducir a continuación con un reactivo tal como borohidruro de sodio en un disolvente tal como etanol, para proporcionar los compuestos de fórmula (11-7). Los compuestos de fórmula (11-7), se pueden reducir después con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como hidróxido de paladio (II) sobre carbono para eliminar el grupo bencilo y saturar completamente el anillo de piperidina. La inclusión de dicarbonato de di-*tert*-butilo en la mezcla de reacción produce la introducción *in situ* de un grupo *t*-butoxicarbonilo para proporcionar los compuestos de fórmula (11-8). El nitrógeno de lactama se puede funcionalizar opcionalmente en este punto como se describe en el Esquema 7. El grupo *t*-butoxicarbonilo de los compuestos de fórmula (11-8) se puede eliminar en las condiciones ácidas descritas en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos de fórmula (11-9) que son representativos de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (11-9) se pueden elaborar adicionalmente sobre el nitrógeno de la piperidina, tal y como se describe en el Esquema 1.

Esquema 12



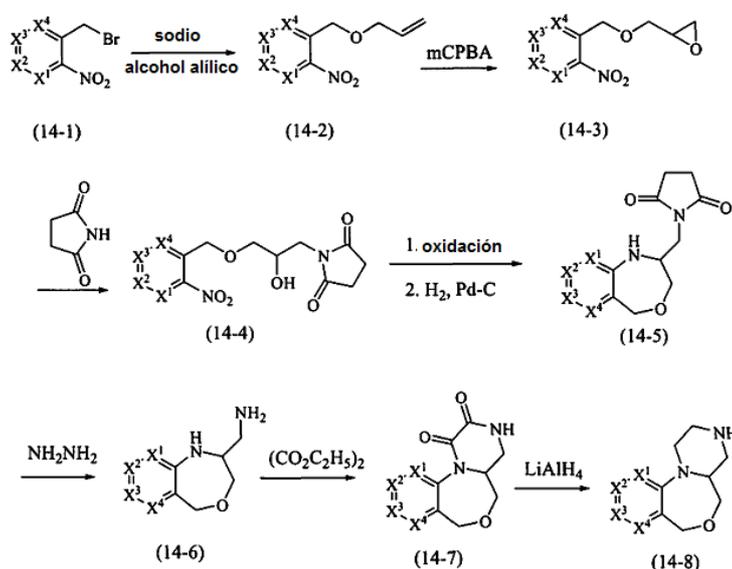
Como se indica en el Esquema 12, los compuestos de fórmula (12-8), en donde X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen en el Compendio de la invención, se pueden preparar a partir del compuesto (12-1). Los compuestos de fórmula (12-1) se pueden tratar con P₂S₅ en piridina caliente para proporcionar los compuestos de fórmula (12-2). Alternativamente, los compuestos de fórmula (12-1) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (12-2) con el reactivo de Lawesson. A continuación, los compuestos de fórmula (12-2) se pueden alquilar con yoduro de metilo en presencia de una base tal como hidróxido de potasio, en una solución caliente para proporcionar los compuestos de fórmula (12-3). Los compuestos de fórmula (12-3), se pueden convertir después en los compuestos de fórmula (12-4) mediante tratamiento con nitrometano a aproximadamente 100°C. La reducción con hidruro de litio y aluminio proporciona los compuestos de fórmula (12-5). La amina primaria de los compuestos de fórmula (12-5) se puede hacer reaccionar entonces con cloruro de benzoilo en presencia de una base tal como trietilamina en diclorometano, para proporcionar los compuestos de fórmula (12-6). Los compuestos de fórmula (12-6) se pueden tratar con óxido de etileno en ácido acético diluido con agua, para proporcionar los compuestos de fórmula (12-7). Los compuestos de fórmula (12-7) se pueden tratar a reflujo con ácido bromhídrico al 48% para proporcionar los compuestos de fórmula (12-8) que son representativos de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (12-8) se pueden modificar adicionalmente en el NH de la piperazina, como se describe en el Esquema 1.

Esquema 13



Como se indica en el Esquema 13, los compuestos de fórmula (13-5), (13-6), (13-7) y (13-8) en donde X^1 , X^2 y X^4 son como se describen en el Resumen de la invención, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (13-1) en la que P^1 es hidrógeno o un grupo protector emplazado apropiadamente por un experto en la técnica. Los compuestos de fórmula (13-1) pueden reaccionar con el compuesto (4-4) en presencia de una base tal como carbonato de potasio y 18-corona-6 en *N,N*-dimetilformamida caliente para proporcionar los compuestos de fórmula (13-2). Los compuestos de fórmula (13-2), posteriormente, se pueden reducir con hidruro de litio y aluminio para proporcionar los compuestos de fórmula (13-3). En los compuestos de fórmula (13-2), en los que P^1 es un grupo protector, un experto en la técnica podría eliminar el grupo protector en este punto. A continuación, una reacción de Mitsunobu con azodicarboxilato de diisopropilo y trifetilfosfina proporciona la ciclación a compuestos de fórmula (13-4). El grupo nitro de los compuestos de fórmula (13-4) se puede reducir entonces a las anilinas correspondientes de fórmula (13-5) con hidrógeno y catalizador de níquel Raney[®]. Los compuestos de fórmula (13-5) se pueden sulfonilar seguido de la eliminación subsiguiente del grupo bencilo, tal y como se describe en la transformación de (10-8) a (10-10), para proporcionar compuestos de fórmula (13-6) que son representativos de los compuestos de fórmula (I) en la que R^{18} es como se describe en el Esquema 10. Los compuestos de fórmula (13-5) también se pueden hidrogenar para proporcionar los compuestos de fórmula (13-7), que son representativos de los compuestos de fórmula (I). Además, la anilina de los compuestos de fórmula (13-5) se puede eliminar en condiciones de la reacción de Sandmeyer y el grupo bencilo se puede eliminar por hidrogenólisis para proporcionar los compuestos de fórmula (13-8) que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

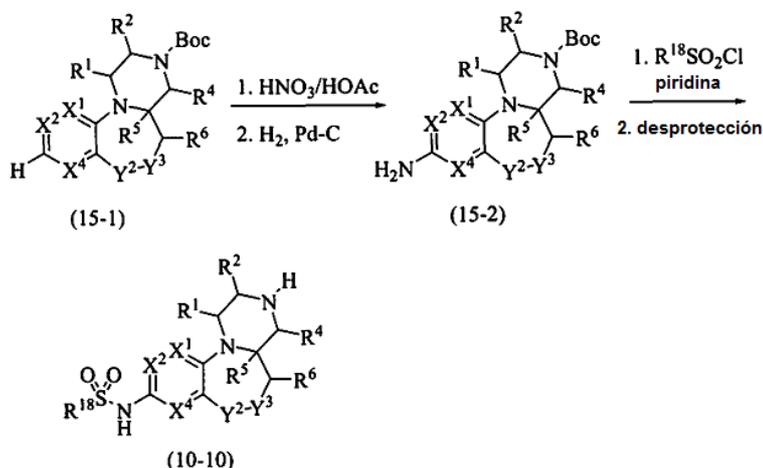
Esquema 14



Como se indica en el Esquema 14, los compuestos de fórmula (14-8) en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en el Compendio de la invención, se pueden preparar a partir del compuesto (14-1). Los compuestos de las fórmulas (14-2), (14-3), (14-4), (14-5) y (14-6) se pueden preparar como se describe en Banzatti, C. et al., J. Heterocyclic Chemistry 1983, 139-144. Resumiendo, los compuestos de fórmula (14-1) se pueden tratar con alilóxido sódico para proporcionar los compuestos de fórmula (14-2). Los compuestos de fórmula (14-2) se pueden convertir en los epóxidos correspondientes (14-3) después del tratamiento con ácido *m*-cloroperoxibenzoico en diclorometano. El epóxido se puede abrir con succinimida en presencia de una base tal como piridina, a reflujo en etanol, para proporcionar los compuestos de fórmula (14-4). El grupo alcohol secundario en los compuestos de fórmula (14-4) se puede oxidar con el reactivo de Jones, peryodinano de Dess-Martin o clorocromato de piridinio u otros medios a través de un experto en la técnica. La posterior reducción del grupo nitro con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono en etanol caliente, proporciona la ciclación a oxazepinas (14-5). El tratamiento de los compuestos de fórmula (14-5) con hidrazina revela la amina primaria en los compuestos de fórmula (14-6), que después de la reacción con oxalato de dietilo, proporciona compuestos de fórmula (14-7). La reducción con un reactivo tal como hidruro de litio y aluminio, proporciona los compuestos de fórmula (14-8) que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

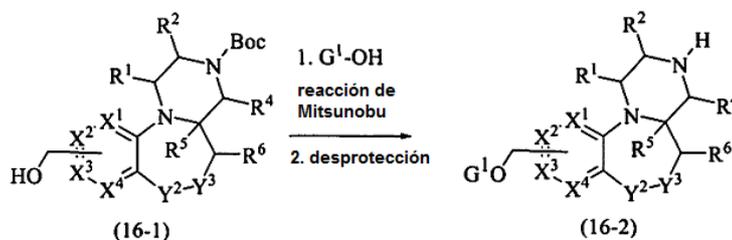
35

Esquema 15



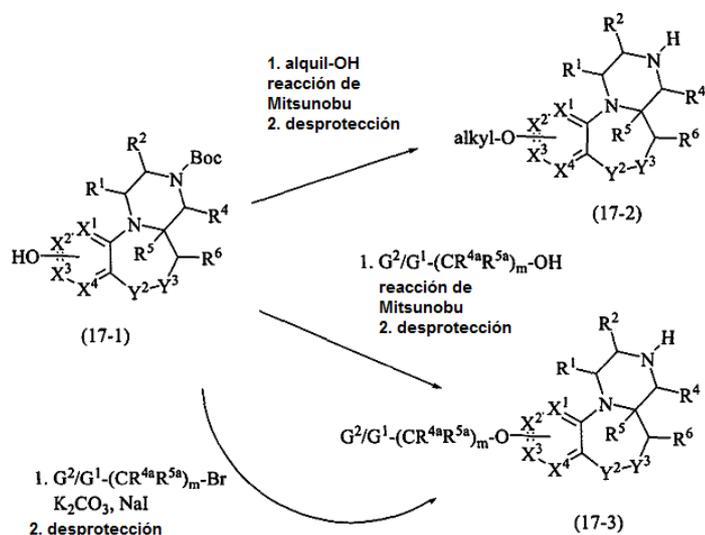
Tal y como se indica en el Esquema 15, los compuestos de fórmula (10-10) que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 , X^4 , Y^2 e Y^3 son como se definen en el Compendio de la invención y R^{18} es alquilo, arilo o heteroarilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (15-1). Los compuestos de fórmula (15-1) se pueden nitrar con ácido nítrico en ácido acético, y el resto nitro introducido se puede reducir posteriormente con hidrógeno en presencia de un catalizador, para proporcionar los compuestos de fórmula (15-2). Los compuestos de fórmula (15-2) pueden reaccionar después con un cloruro de sulfonilo de fórmula $R^{18}SO_2Cl$ en piridina para formar la sulfonamida correspondiente. El grupo protector de piperazina se puede eliminar entonces en condiciones ácidas bien conocidas por un experto en la técnica, para proporcionar compuestos de fórmula (10-10).

Esquema 16



Como se indica en el Esquema 16, los compuestos de fórmula (16-2) que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en donde G^1 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y^2 e Y^3 son como se definen en el Compendio de la invención, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (16-1). Los compuestos de fórmula (16-1) pueden reaccionar con compuestos de fórmula G^1-OH en condiciones de la reacción de Mitsunobu, conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, el compuesto (16-1) se puede disolver en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de trifetilfosfina, opcionalmente sobre un soporte polímero, y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y reaccionar a temperatura ambiente durante 8 a 24 horas con un fenol opcionalmente sustituido. La eliminación subsiguiente del grupo *tert*-butoxi-carbonilo en condiciones ácidas, puede proporcionar los compuestos de fórmula (16-2).

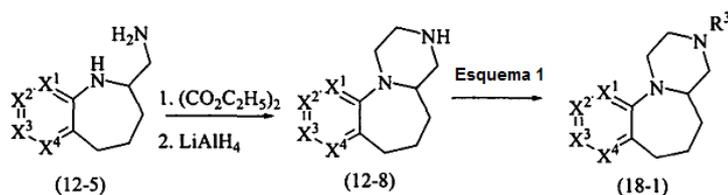
Esquema 17



Como se indica en el Esquema 17, los compuestos de fórmula (17-2) y (17-3) que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en donde G^1 , G^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y^2 e Y^3 son como se definen en el Compendio de la invención, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (17-1). Los compuestos de fórmula (17-1) pueden reaccionar con compuestos de fórmula alquil-OH en condiciones de la reacción de Mitsunobu conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, el compuesto (17-1) se puede disolver en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de trifenilfosfina, opcionalmente sobre un soporte polímero, y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y reaccionar a temperatura ambiente durante 8 a 24 horas con un fenol sustituido opcionalmente. La eliminación subsiguiente del grupo *tert*-butoxi carbonilo en condiciones ácidas, puede proporcionar los compuestos de fórmula (17-2).

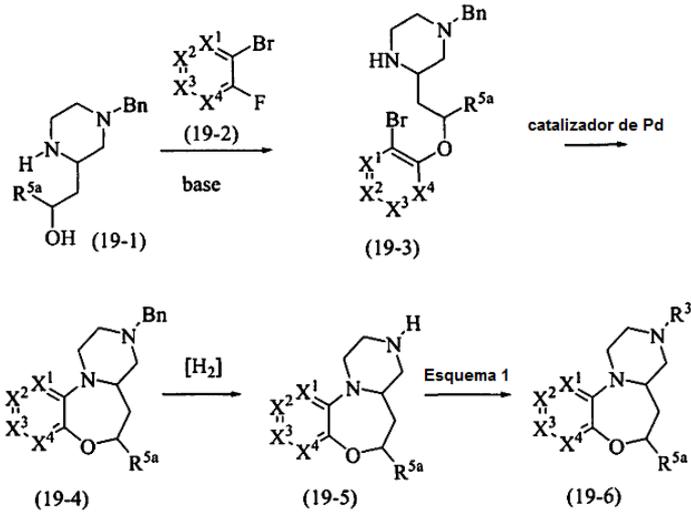
De manera similar, los compuestos de fórmula (17-1) pueden reaccionar con compuestos de fórmulas $G^1-(CR^{4a}R^{5a})_m-OH$ o $G^2-(CR^{4a}R^{5a})_m-OH$, en donde G^1 , G^2 , R^{4a} , R^{5a} y m son como se definen en el Compendio de la invención, en condiciones de la reacción de Mitsunobu, para proporcionar los compuestos de fórmula (17-3). Alternativamente, los compuestos de fórmula (17-1) se pueden alquilar con compuestos de fórmula $G^1-(CR^{4a}R^{5a})_m-Br$ o $G^2-(CR^{4a}R^{5a})_m-Br$ en presencia de una base, tal como pero no limitada a carbonato de potasio y yoduro de sodio, en un disolvente tal como acetona, para proporcionar los compuestos de fórmula (17-3).

Esquema 18



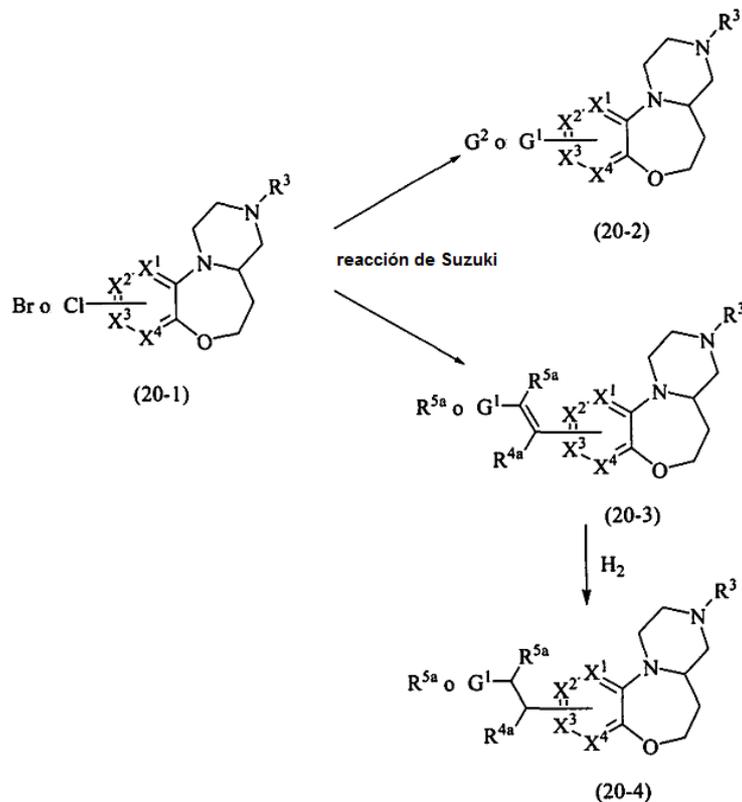
Tal y como se representa en el Esquema 18, los compuestos de fórmula (12-5), en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en el Compendio de la invención, se pueden convertir a los compuestos de fórmulas (12-8) y, posteriormente, a los compuestos de fórmula (18-1). Los compuestos de fórmula (12-5) pueden reaccionar con oxalato de dietilo y el producto intermedio resultante se puede reducir entonces con hidruro de litio y aluminio, tal y como se describe en el Esquema 14, para proporcionar los compuestos de fórmula (12-8). Los compuestos de fórmula (12-8), se pueden convertir después en los compuestos de fórmula (18-1) utilizando las metodologías descritas en el Esquema 1 para introducir R^3 . R^3 es como se define en el Compendio de la invención. Los compuestos de fórmulas (12-8) y (18-1) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 19



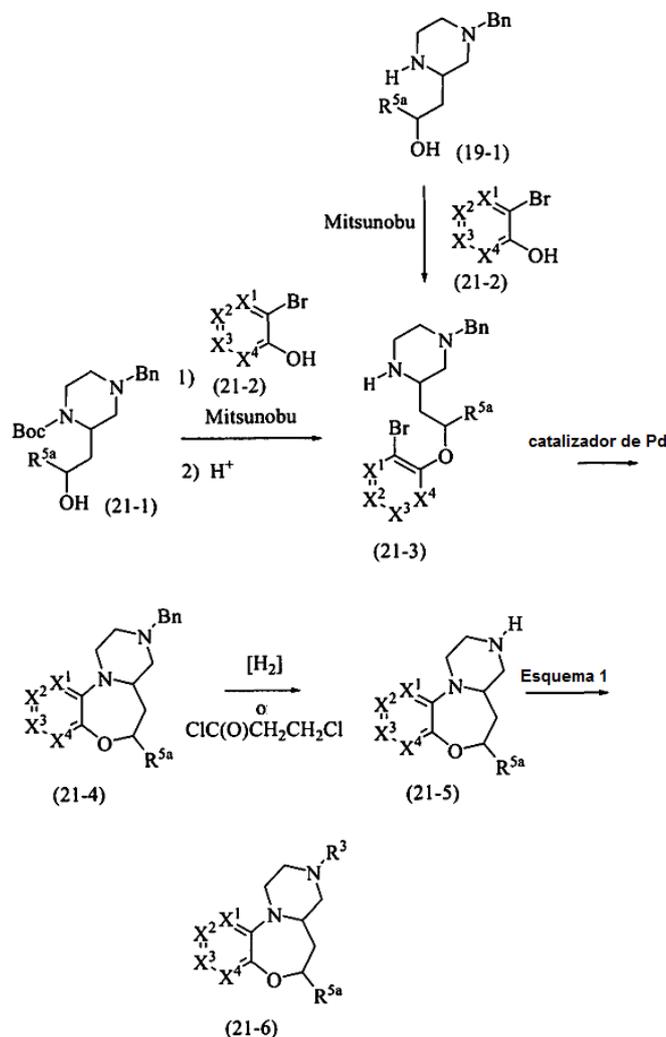
Como se muestra en el Esquema 19, los compuestos de fórmulas (19-5) y (19-6), en donde R³, R^{5a}, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen en el Compendio de la invención, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (19-1). Un compuesto de fórmula (19-1) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (19-2) en presencia de una base tal como *tert*-butóxido sódico en sulfóxido de dimetilo durante 8 a 24 horas, para proporcionar los compuestos de fórmula (19-3). Los compuestos de fórmula (19-3), se pueden ciclar a continuación en presencia de un catalizador de paladio tal como tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0), un ligando tal como 2'-(di-*tert*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina o 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y una base, tal como *tert*-butóxido sódico o potásico en tolueno, ya sea convencionalmente caliente o calentado en un reactor de microondas, para proporcionar los compuestos de fórmula (19-4). A continuación, el grupo bencilo de los compuestos de fórmula (19-4) se puede eliminar por reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, para proporcionar compuestos de fórmula (19-5). Los compuestos de fórmula (19-5) se pueden convertir en compuestos de fórmula (19-6) utilizando las metodologías descritas en el Esquema 1 para introducir R³. Los compuestos de fórmulas (19-4), (19-5) y (19-6) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 20



Como se indica en el Esquema 20, los compuestos de fórmula (20-2), (20-3) y (20-4) que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en donde G^1 , G^2 , R^{4a} , R^{5a} , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en el Compendio de la invención, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (20-1), en donde uno de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 es CCl o CBr. Los compuestos de fórmula (20-1) se transforman en compuestos de fórmula (20-2) y (20-3) en condiciones de la reacción de Suzuki, en donde los compuestos de fórmula (20-1) reaccionan con un arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o ácido vinil borónico o boronato. La reacción normalmente requiere el uso de una base y un catalizador. Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, K_2CO_3 , *t*-butóxido potásico, Na_2CO_3 , CS_2CO_3 y CsF. Ejemplos de catalizadores incluyen, pero no se limitan a, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) diclorometano, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), FC1007[®]. Se puede añadir un ligando opcional tal como dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il-fosfina). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a agua, dioxano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares, o mezclas de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o elevada usando calentamiento convencional o radiación con microondas. Los compuestos de fórmula (20-3) se pueden reducir en presencia de hidrógeno y un catalizador para dar compuestos de fórmula (20-4).

Esquema 21



Tal como se muestra en el Esquema 21, compuestos de fórmulas (21-4), (21-5) y (21-6), en donde R^3 , R^{5a} , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en el Compendio de la Invención, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (19-1) o (21-1). Un compuesto de fórmula (21-1) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (21-2) bajo condiciones de la reacción de Mitsunobu. Subsequent removal of the *tert*-butoxycarbonyl protecting group supplies compounds of formula (21-3). Alternativamente, un compuesto de fórmula (19-1) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (21-2) bajo condiciones de la reacción de Mitsunobu para suministrar compuestos de fórmula (21-3). Compuestos de fórmula (21-3) se pueden ciclar en presencia de un catalizador de paladio tal como tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0), ligando tal como 2'-(di-*tert*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina o 2-dicitclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y una base tal como *tert*-butóxido de sodio o potasio en tolueno se calientan

convencionalmente o se calientan en un reactor de microondas para dar compuestos de fórmula (21-4). A continuación, el grupo bencilo de compuestos de fórmula (21-4) se pueden separar por reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o en presencia de carbonocloridato de cloroetilo para dar compuestos de fórmula (21-5). Compuestos de fórmula (21-5) se pueden convertir en compuestos de fórmula (21-6) utilizando las metodologías descritas en el Esquema 1 para introducir R³. Compuestos de fórmulas (21-4), (21-5) y (21-6) son representativos de compuestos de fórmula (I).

Se apreciará que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos como se ilustran en la sección de los Ejemplos son ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance de la invención, tal y como se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos de síntesis y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y de los sustituyentes presentes en los reactivos utilizados. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de la reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto normal en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos. Las reacciones se pueden desarrollar de manera convencional, por ejemplo, mediante la eliminación del disolvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, pero no limitadas a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida y los reactivos están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de materiales disponibles comercialmente, utilizando métodos descritos en la bibliografía química.

Las experimentaciones de rutina, incluyendo una manipulación apropiada de las condiciones de la reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que puede no ser compatible con las condiciones de la reacción, y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de la reacción del método, están incluidas en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando tales grupos protectores adecuados, son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3^aed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en esta memoria como referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención se puede llevar a cabo por métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente y en los ejemplos específicos.

Los materiales de partida, si no están disponibles comercialmente, se pueden preparar mediante procedimientos seleccionados a partir de técnicas de química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos descritos en el presente documento, empleando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa adecuada de la reacción), o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o los compuestos intermedios utilizando un procedimiento convencional (por ejemplo, separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

De manera similar, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores, usando un isómero geométrico puro como material de partida, o por resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o de los compuestos intermedios, utilizando un procedimiento convencional, tal como separación cromatográfica.

g. Ejemplos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, que pretenden ser una ilustración y no una limitación del alcance de la solicitud.

Abreviaturas: APCI para ionización química a presión atmosférica; Boc para *tert*-butoxi carbonilo; Bu para butilo; DCI para ionización química por desorción; DMSO para dimetilsulfóxido; eq para equivalente(s); ESI para ionización por electronebulización; HPLC para cromatografía líquida de alta resolución; id para diámetro interno; LC/MS para cromatografía líquida/espectrometría de masas; MP para resina macroporosa; PS para soporte de polímero; psi para libras por pulgada cuadrada (convertidas a bar); SFC para cromatografía de fluido supercrítico; SPE para extracción en fase sólida, y tBu para *tert*-butilo.

Procedimiento de HPLC preparativa, Método del Ácido Trifluoroacético: Las muestras se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna AXIA™ de Phenomenex® Luna® C8(2) de 5 μm 100Å (30 mm x 75 mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), con un caudal de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10% de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95% de A, 7,0-10,0 minutos 95% de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10% de A). Las muestras se inyectaron en 1,5 mL de sulfóxido de dimetilo:metanol (1:1). En muestras especificadas, se utilizó acetato de amonio en lugar de ácido trifluoroacético. Se utilizó un sistema de purificación personalizado, que constaba de los siguientes módulos: bomba preparativa de Waters LC4000; detector

de red de diodos de Waters 996; Waters 717+ inyector automático; módulo de Waters SAT/IN, detector evaporativo de dispersión de luz de Alltech Varex III; caja de interfaz de Gilson 506C; y dos recolectores de fracciones de Gilson FC204. El sistema se controló mediante el programa informático de Waters Millennium32, automatizado utilizando una aplicación de Visual Basic desarrollada por Abbott para el control del recolector de fracciones y el seguimiento de las fracciones. Se recogieron las fracciones en base a la señal umbral de UV y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente por espectrometría de masas con análisis de inyección de flujo, utilizando ionización APCI positiva en un aparato Finnigan LCQ usando 70:30 de metanol: NH₄OH (acuoso) 10 mM con un caudal de 0,8 mL/minuto. Los espectros de masas de inyección en bucle se adquirieron usando un aparato Finnigan LCQ que ejecutaba el programa informático Navigator 1.2 y un manipulador de líquidos Gilson 215 para la inyección de las fracciones, controlado por una aplicación de Visual Basic desarrollada por Abbott.

Procedimiento de HPLC preparativa, Método del Acetato de Amonio: Las muestras se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna AXIA™ de Phenomenex® Luna® C8(2) de 5 µm 100Å (30 mm x 75 mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato de amonio 0,01M en agua (B), con un caudal de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10% de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95% de A, 7,0-10,0 minutos 95% de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10% de A). Las muestras se inyectaron en 1,5 mL de sulfóxido de dimetilo:metanol (1:1). Se utilizó un sistema de purificación personalizado, que constaba de los siguientes módulos: bomba preparativa de Waters LC4000; detector de red de diodos de Waters 996; Waters 717+ inyector automático; módulo de Waters SAT/IN, detector evaporativo de dispersión de luz de Alltech Varex III; caja de interfaz de Gilson 506C; y dos recolectores de fracciones de Gilson FC204. El sistema se controló utilizando el software Waters Millennium32, automatizado utilizando una aplicación Visual Basic desarrollada por Abbott para el control del colector de fracciones y el seguimiento de las fracciones. Las fracciones se recogieron en base al umbral de la señal UV y las fracciones seleccionadas se analizaron subsiguientemente mediante análisis de inyección de flujo y espectrometría de masas utilizando ionización APCI positiva en un LCQ de Finnigan utilizando metanol 70:30:NH₄OH 10 mM (acuoso) a un caudal de 0,8 mL/minuto. Se adquirieron espectros de masas por inyección de bucle utilizando un LCQ de Finnigan con software LCQ Navigator 1.2 y un manipulador de líquidos Gilson 215 para la inyección de la fracción controlada por una aplicación Visual Basic desarrollada por Abbott. El método del acetato de amonio se especifica para los compuestos que utilizaban este método.

Los ejemplos que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se dan como referencia.

Ejemplo 1

1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

Ejemplo 1A

2-(2-(2-bromofenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-(9H-fluoren-9-il)metilo 4-terc-butilo

A una solución de 2-bromoanilina (3,69 g, 21,44 mmol) y ácido 2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-il)acético (10 g, 21,44 mmol) en una solución 1:1 de *N,N*-dimetilformamida:piridina (100 mL) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (10,27 g, 53,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó posteriormente con salmuera (3x) y HCl 1 M (3x). Después, la solución orgánica se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (10-70% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,43 (s, 1 H), 7,81 - 7,95 (m, *J*=7,67 Hz, 2 H), 7,53 - 7,75 (m, 4 H), 7,22 - 7,48 (m, 5 H), 7,10 (dd, *J*=7,21 Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,17 - 4,42 (m, 3 H), 3,61 - 3,98 (m, 3 H), 2,89 - 3,18 (m, 2 H), 2,62 - 2,88 (m, 2 H), 2,49 - 2,58 (m, 1 H), 1,32 - 1,50 (m, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 522,2 (M-Boc+H)⁺.

Ejemplo 1B

3-(2-(2-bromofenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución del Ejemplo 1A (8,76 g, 14,12 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió piperazina (3,65 g, 42,4 mmol). Se añadió metanol (50 mL) a la solución para la solubilidad, y la mezcla resultante se calentó a 40°C durante 14 horas. Una vez que la reacción se había completado, la purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (20-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 7,83 (d, *J*=7,12 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J*=7,97, 1,53 Hz, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 3,69-3,85 (m, 2 H), 2,70 - 2,99 (m, 3 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 2,42 (d, *J*=6,44 Hz, 2 H), 1,34 - 1,46 (m, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 400,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1C

6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo

Un vial de presión se cargó con el Ejemplo 1B (4,81 g, 12,08 mmol), cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropil-fenil)imidazolio (2,053 g, 4,83 mmol), *t*-butóxido sódico (1,625 g, 16,91 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,106 g, 1,208 mmol) en dioxano (100 mL). La solución se calentó a 120°C durante 3 días, o hasta que el material de partida había

desaparecido de acuerdo con la LC/MS. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (30-100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,57 (s, 1 H), 6,88 - 7,22 (m, 4 H), 3,80 - 4,00 (m, 2 H), 2,69 - 3,21 (m, 5 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,00 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 318,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 1D

1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 1C (1,78 g, 5,61 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió HCl 4 *M*/dioxano (14,02 mL, 56,1 mmol). La solución se agitó durante 2-4 horas a temperatura ambiente, y el compuesto del título se recogió por filtración como la sal de ácido clorhídrico. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,11 (d, *J*=7,02 Hz, 1 H), 3,92 - 4,00 (m, 1 H), 3,88 (d, *J*=11,90 Hz, 1 H), 3,80 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 3,57 (t, *J*=11,90 Hz, 1 H), 3,11 - 3,24 (m, 2 H), 2,64 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 2,37 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 217,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

(4a*S*)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

15 Ejemplo 2A

(*S*)-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

Una separación quiral se realizó en el Ejemplo 1C con un sistema PrepSFC[®] de Berger Instruments equipado con una columna Chiralpak[®] AD-H 21x250 mm SN isocráticamente (30% de metanol/CO₂). El tiempo de retención del compuesto del título fue de 14,8 minutos, mientras que el del enantiómero fue de 5,5 minutos. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,57 (s, 1 H) 6,88 - 7,22 (m, 4 H) 3,80 - 4,00 (m, 2 H) 2,69 - 3,21 (m, 5 H) 2,52 - 2,61 (m, 1 H) 2,00 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H) 1,43 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 318,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 2B

(4a*S*)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 2A por el Ejemplo 1C. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,11 (d, *J*=7,02 Hz, 1 H) 3,92 - 4,00 (m, 1 H) 3,88 (d, *J*=11,90 Hz, 1 H) 3,80 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,57 (t, *J*=11,90 Hz, 1 H) 3,11 - 3,24 (m, 2 H) 2,64 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H) 2,37 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 217,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

30 10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 3A

2-(2-(2-bromo-4-clorofenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-(9*H*-fluoren-9-il)metilo 4-*tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1A, sustituyendo 2-bromo-4-cloroanilina por 2-bromoanilina (3,32 g, 16,08 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 7,88 (d, *J*=7,54 Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,62 (t, *J*=8,33 Hz, 3 H), 7,40 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H), 7,31 (t, *J*=7,34 Hz, 2 H), 4,46 - 4,62 (m, 1 H), 4,15 - 4,42 (m, 3 H), 3,63 - 3,96 (m, 3 H), 2,89 - 3,17 (m, 2 H), 2,60 - 2,87 (m, 2 H), 2,52 - 2,58 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 656,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3B

3-(2-(2-bromo-4-clorofenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 3A por el Ejemplo 1A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,90 (d, *J*=9,12 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J*=8,72, 2,38 Hz, 1 H), 3,63 - 3,88 (m, 2 H), 2,70 - 2,98 (m, 3 H), 2,54 - 2,65 (m, *J*=8,33 Hz, 2 H), 2,42 (d, *J*=6,35 Hz, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 434,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3C

45 10-cloro-5-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 3B (1 eq, 102 mg, 0,236 mmol), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,2 eq, 19,5 mg, 0,047 mmol), *t*-butóxido sódico (1,4 eq, 31,9 mg, 0,331 mmol), tris(dibencilideno)acetona) dipaladio (0) (0,2 eq, 43,4 mg, 47 mmol) y *t*-butanol (2 mL). La mezcla de reacción se calen-

tó a 120°C en un horno de microondas (Biotage Initiator®, máximo 400 vatios) durante 20 minutos. Esto se repitió 40 veces. La solución de todos los tubos se combinó y se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-50% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 7,03 - 7,13 (m, 2 H), 6,94 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 3,85 - 4,00 (m, 2 H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 2,95 - 3,13 (m, 2 H), 2,75 - 2,94 (m, 2 H), 2,58 (dd, *J*=13,48, 7,14 Hz, 1 H), 2,03 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 352,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3D

10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 3C (122 mg, 0,347 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió HCl (4 *M* en dioxano, 0,867 mL, 3,47 mmol). Después de completar la reacción mediante análisis LC/MS, los elementos volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,12 - 7,20 (m, 2 H), 7,01 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 3,61 - 3,69 (m, *J*=8,09 Hz, 1 H), 3,27 - 3,42 (m, 4 H), 2,94 - 3,08 (m, 2 H), 2,68 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 2,08 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 251,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

10-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 4A

Ácido 2-(1-(5-bromo-2-nitrofenil)-4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-il)acético

4-Bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (5,3 g, 24,1 mmol) se disolvió en acetonitrilo (70 mL) y agua (10 mL). A esta mezcla se añadió carbonato de potasio (10 g, 72,3 mmol) y ácido 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-il)acético (7,1 g, 28,9 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 2 días. La mezcla obtenida de este modo se concentró y se añadió acetato de etilo. A continuación, se añadió lentamente HCl 1 *N* a la solución de reacción hasta tener pH = 6. La capa acuosa se separó y se lavó varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas de este modo se combinaron y se concentraron. El material crudo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 10% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,28 (s, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 3,56 - 3,82 (m, 3 H), 3,33 - 3,44 (m, 1 H), 2,99 - 3,24 (m, 2 H), 2,87 (m, 1 H), 2,32 - 2,47 (m, 1 H), 2,17 - 2,29 (m, 1 H), 1,32 - 1,51 (s, 9 H); MS (DCI+) *m/z* 444,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4B

10-bromo-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

Ejemplo 4A (4,6 g, 10,4 mmol) se disolvió en metanol (80 mL) y se añadió a níquel Raney® (8,26 g, 141 mmol humedecido con agua) en una botella a presión de acero inoxidable de 250 mL. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (2,07 bar) a temperatura ambiente hasta que la HPLC indicó el consumo completo del material de partida. Después, la mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. A este material crudo se añadieron *N,N*-dimetilformamida (20 mL), piridina (20 mL) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2,75 g, 14,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, momento en el que la LC/MS indicó la finalización de la reacción. La solución resultante se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de agua separada de este modo se lavó dos veces con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El material crudo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 60% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,64 (a, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 6,85 - 6,94 (m, 1 H), 3,92 (t, *J*=11,10 Hz, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 2,94 - 3,13 (m, 2 H), 2,85 (a, 2 H), 2,58 (dd, *J*=13,48, 6,74 Hz, 1 H), 2,03 (d, *J*=13,88 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H); MS (DCI+) *m/z* 413,2 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 4C

10-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El Ejemplo 4B (24 mg, 0,061 mmol) en dioxano (0,1 mL) se añadió a HCL 4 *M* en dioxano (0,15 mL, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal doble de ácido clorhídrico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 9,28 (a, 2 H), 7,19 - 7,35 (m, 2 H), 6,91 (d, *J*=7,98 Hz, 1 H), 3,61 - 3,75 (m, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 4 H), 2,89 - 3,10 (m, 2 H), 2,66 (dd, *J*=13,50, 6,75 Hz, 1 H), 2,07 (d, *J*=13,50 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 295,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

10-fenil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El Ejemplo 4 (15 mg, 0,041 mmol) se añadió a un tubo de microondas (Biotage) seguido de ácido fenilborónico (6,0 mg, 0,049 mmol), etanol (1 mL) y carbonato de potasio (0,065 mL, solución acuosa 2 M). A continuación, se añadió FC1007® (10,4 mg, 0,36 mmol/g, Johnson Matthey), y el tubo de microondas se calentó en un microondas (Biotage Initiator®) a 150°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción obtenida de este modo se hizo pasar a través de un cartucho de 2 g de carbonato de Si (SiliCycle®) eluyendo con metanol adicional. La solución recogida de este modo se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 9,13 (a, 2 H), 7,68 (d, *J*=7,06 Hz, 2 H), 7,46 (t, *J*=7,67 Hz, 2 H), 7,29 - 7,40 (m, 3 H), 7,06 (d, *J*=7,98 Hz, 1 H), 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 3,38 - 3,48 (m, 4 H), 2,96 - 3,16 (m, 2 H), 2,71 (dd, *J*=13,50, 7,06 Hz, 1 H), 2,09 (d, *J*=13,50 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 294,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 6

10-[(*E*)-2-fenilvinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal doble de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el ácido cinamilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 7,59 (d, *J*=7,36 Hz, 2 H), 7,21 - 7,45 (m, 7 H), 6,98 (d, *J*=7,98 Hz, 1 H), 3,55 - 3,64 (m, 1 H), 3,30 - 3,49 (m, 4H), 2,93 - 3,14 (m, 2 H), 2,62 - 2,73 (m, 1 H), 2,03 - 2,16 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 320,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

10-(3-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal doble de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el ácido 3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,78 (a, 1 H), 9,05 (a, 2 H), 7,76 (t, *J*=1,84 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,67 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J*=7,98 Hz, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 3 H), 7,06 (d, *J*=7,98 Hz, 1 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,32-3,49 (m, 4H), 2,95 - 3,15 (m, 2 H), 2,70 (dd, *J*=13,35, 6,90 Hz, 1 H), 2,10 (d, *J*=13,50 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 328,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

10-(2-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal doble de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el ácido 2-clorofenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,79 (a, 1 H), 8,83 (a, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 3 H), 7,11 - 7,19 (m, 2 H), 7,06 (d, *J*=7,98 Hz, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,32-3,49 (m, 4H), 2,95 - 3,13 (m, *J*=11,97, 11,97 Hz, 2 H), 2,72 (dd, *J*=13,50, 7,06 Hz, 1 H), 2,10 (d, *J*=13,50 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 328,1 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 9

10-[(*E*)-2-(3-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el ácido (*E*)-3-fluoroestirilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,71 - 9,79 (a, 1 H), 9,12 (a, 2 H), 7,56 - 7,74 (m, 2 H), 7,12 - 7,42 (m, 6 H), 6,95 - 7,03 (m, 1 H), 3,54 - 3,64 (m, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 4 H), 2,95 - 3,15 (m, 2 H), 2,64 - 2,72 (m, 1 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 338,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

10-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 10A

40 Ácido 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(5-metil-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A, sustituyendo 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenceno por 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,30 (a, 1 H), 7,66 - 7,75 (s, 1 H), 7,14 - 7,34 (m, 1 H), 7,01 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 3,40 - 3,73 (m, 4 H), 3,03 - 3,22 (m, 2 H), 2,82 (dd, *J*=8,53, 4,56 Hz, 1 H), 2,33 - 2,41 (m, 4 H), 2,07 - 2,20 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H); MS (DCI+) *m/z* 380,1 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 10B

10-metil-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el Ejemplo 10A por el Ejemplo 4A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,45 (a, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,82 (a, 2 H), 3,82 - 3,98 (m, 2 H), 2,74 - 3,19 (m, 5 H), 2,47 - 2,53 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H); MS (DCI+) *m/z* 332,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 10C**10-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido clorhídrico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4C, sustituyendo el Ejemplo 10B por el Ejemplo 4B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,58 (a, 1 H), 9,36 (a, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 6,81 - 6,90 (m, 2 H), 3,58 - 3,65 (m, 2 H), 3,29 - 3,36 (m, 2 H), 3,24 (d, *J*=11,90 Hz, 1 H), 2,85 - 3,07 (m, 2 H), 2,59 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,02 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 230,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11**6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-10-carbonitrilo****10 Ejemplo 11A****Ácido 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(5-ciano-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acético**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A, sustituyendo 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo por 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno. MS (DCI+) *m/z* 291,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11B**15 10-ciano-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el Ejemplo 11A por el Ejemplo 4A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45 - 7,54 (m, 1 H), 7,07 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 6,80 - 6,92 (m, 1 H), 3,82 - 3,99 (m, *J*=16,26 Hz, 2 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 2,74 - 3,18 (m, 4 H), 2,53 - 2,67 (m, *J*=6,74 Hz, 1 H), 1,91 - 2,17 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H); MS (DCI+) *m/z* 343,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 11C**6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-10-carbonitrilo**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido clorhídrico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4C, sustituyendo el Ejemplo 11B por el Ejemplo 4B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,11 (s, 1 H), 9,33 (s, 2 H), 7,61 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J*=8,09, 1,68 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 3,36 - 3,52 (m, 4 H), 2,85 - 3,12 (m, 2 H), 2,69 (dd, *J*=13,58, 6,87 Hz, 1 H), 2,14 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 243,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 12**10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 12A****30 N¹-bencil-N²-tritetano-1,2-diamina**

Trietilamina (50,0 mL, 359 mmol) y una solución de cloruro de tritilo (93 g, 326 mmol) en diclorometano (251 mL) se añadieron gota a gota durante más de 1 hora a una solución enfriada en un baño de hielo de N¹-benciletano-1,2-diamina (50 g, 326 mmol) en diclorometano (251 mL) en atmósfera de argón. Después, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,44 - 7,36 (m, 5H), 7,32 - 7,24 (m, 10H), 7,21 - 7,15 (m, 5H), 3,56 (s, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 20H), 2,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplo 12B**(E)-4-(bencil(2-(tritolamino)etil)amino)but-2-enoato de metilo**

A una solución del Ejemplo 12A (128 g, 326 mmol) en acetonitrilo (652 mL) se añadió (E)-4-bromobut-2-enoato de metilo (38,4 mL, 326 mmol) y carbonato de potasio (90 g, 652 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C durante 17 horas. Se añadió una pequeña cantidad de agua, y la mezcla se decantó en un embudo de separación. La parte sólida restante se lavó tres veces con acetato de etilo, y los lavados con acetato de etilo se añadieron al embudo de separación seguido de más agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró, después se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice empaquetada en hexanos. El producto se eluyó con 15% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 5H), 7,31 - 7,12 (m, 15H), 6,83 (dt, *J* = 5,6 Hz, 15,7 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,05 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,58 - 2,49 (m, 2H), 2,11 (dd, *J* = 6,2 Hz, 12,9 Hz, 2H).

Ejemplo 12C**2-(4-bencilpiperazin-2-il)acetato de metilo**

A una solución del Ejemplo 12B (160 g, 326 mmol) en metanol (652 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (408 mL, 1,630 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. Después, el disolvente se evaporó y se añadió agua. Precipitó un sólido. La capa de agua se decantó y se lavó una vez con acetato de etilo. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se extrajo una vez con agua. Las capas acuosas se combinaron y se trataron con NaOH 1 N (1 L) hasta tener pH = 10. La amina libre se extrajo dos veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 - 7,20 (m, 5H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (c, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,96 (cd, *J* = 2,7 Hz, 6,9 Hz, 1H), 2,78 (dt, *J* = 2,9 Hz, 11,9 Hz, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 3,2 Hz, 6,7 Hz, 2H), 1,92 (td, *J* = 2,8 Hz, 10,6 Hz, 1H), 1,68 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 249,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 12D**Ácido 2-(4-bencil-1-(5-metoxi-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acético**

A una solución del Ejemplo 12C (0,907 g, 3,65 mmol) en acetonitrilo (11,69 mL) se añadió 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno (0,50 g, 2,92 mmol) y carbonato de potasio (2,019 g, 14,61 mmol) en agua (2,92 mL) seguido de 18-corona-6 (0,039 g, 0,146 mmol), y la mezcla se calentó con un baño de aceite a 90°C (reflujo) durante 24 horas. El disolvente se evaporó y se añadió agua seguida de diclorometano. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano para eliminar el material de partida y después se acidificó con HCl 1 N hasta tener pH = 1. El producto ácido se extrajo tres veces con diclorometano, se secó rápidamente con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 386,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 12E**Ácido 2-(1-(2-amino-5-metoxifenil)-4-bencilpiperazin-2-il)acético**

El Ejemplo 12D (0,50 g, 1,297 mmol) se añadió a una botella de presión de acero inoxidable de 250 mL que contenía níquel Raney[®] humedecido con agua (2,350 g, 40,0 mmol) que se había lavado tres veces con metanol. Se añadió metanol (47 mL) y la mezcla se agitó a 50°C en atmósfera de hidrógeno (2,07 bar) durante 30 minutos. La captación de hidrógeno cesó a los 20 minutos. El análisis de HPLC (Zorbax 4,6 x 75 mm SB-C8 3,5 μm, 20% a 90% de acetonitrilo/0,1% de H₃PO₄ acuoso durante 3 minutos, a continuación, se mantiene durante 3 minutos, 1,5 mL/minuto. Tiempos de retención: material de partida 1,95 minutos; producto 0,52 minutos), confirmó una conversión limpia y completa. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon, se evaporó la solución y el compuesto del título se utilizó sin una purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 356,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 12F**3-bencil-10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-6(7*H*)-ona**

A una solución del Ejemplo 12E (0,390 g, 1,097 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,66 mL) se añadieron piridina (4,44 mL, 54,9 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,421 g, 2,195 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró, se añadió agua al residuo, y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los lavados orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron a vacío a temperatura ambiente, durante una noche. A continuación, se pasó a través de un cartucho de gel de sílice de 5 gramos, eluyendo primero con diclorometano, luego con 2% de metanol/diclorometano y finalmente con 5% de metanol/diclorometano para obtener el compuesto del título. Una parte alícuota del material se purificó adicionalmente para fines analíticos, mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,21 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 5H), 6,90 (d, *J* = 8,6, 1 H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,67 - 3,07 (m, 7H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 2,61 (dd, *J* = 7,0, 13,5, 1H), 2,00 (d, *J* = 13,5, 1H); MS (ESI) *m/z* 338,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 12G**10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona**

El Ejemplo 12F (0,13 g, 0,385 mmol) en etanol (20 mL) se añadió a 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (húmedo, 0,026 g, 0,185 mmol) en un botella de presión de 50 mL y se agitó en atmósfera de hidrógeno (2,07 bar) a 50°C durante 2 horas. La HPLC indicó el consumo del material de partida. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon, se evaporó el disolvente y la mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,49 (s, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,97(s a, 1H), 6,90 - 6,89 (m, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,41 - 3,14 (m, 4H), 3,08 - 2,83 (m, 2H), 2,62 (dd, *J* = 7 Hz, 13 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 13 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 247,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 13**9-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

A una solución del Ejemplo 1D (1,54 g, 6,07 mmol) en ácido acético/agua (1:1, 20 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (1,08 g, 6,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto precipitó. El producto precipitado se recogió para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,36 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,22 - 3,40 (m, 4 H), 2,93 - 3,07 (m, 2 H), 2,65 - 2,72 (m, 1 H), 2,08 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 297,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 14**9-(4-clorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El Ejemplo 13 (30 mg, 0,08 mmol) se añadió a un tubo de microondas Biotage. Se añadió ácido 4-clorofenilborónico (15,3 mg, 0,1 mmol) seguido por etanol (1 mL) y carbonato de potasio (0,11 mL, solución acuosa 2 M). FC1007[®] (11,3 mg, 0,36 mmol/g, Johnson Matthey) se añadió a la mezcla, y la mezcla de reacción se calentó en un microondas (Biotage Initiator[®]) a 150°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de 2 g de carbonato de Si (SiliCylcle[®]) eluyendo con metanol. El material eluido recogido se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa con un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,77 (a, 1 H), 8,91 (a, 2 H), 7,57 - 7,71 (m, 2 H), 7,41 - 7,56 (m, 3 H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 3,52 - 3,72 (m, 1 H), 3,24 - 3,39 (m, *J*=8,82 Hz, 4 H), 2,91 - 3,18 (m, *J*=40,01 Hz, 2 H), 2,63 - 2,83 (m, 1 H), 2,10 (d, *J*=13,22 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 328,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 15**9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 15A****Ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acético**

1,2-Dicloro-4-fluoro-5-nitrobenzoceno (0,125 mL, 0,952 mmol) y ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-il)acético (256 mg, 1,048 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) y agua (1 mL). Se añadió lentamente trietilamina (0,398 mL, 2,86 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante una noche. La mezcla se concentró y se añadió acetato de etilo. A continuación, se añadió lentamente HCl 1 N hasta que el pH = 6. La capa acuosa se separó y se lavó varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron después y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10% a 50% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,32 (a, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 3,36 - 3,90 (m, 4 H), 2,97 - 3,29 (m, 2 H), 2,88 (dd, *J*=8,92, 3,37 Hz, 1 H), 2,18 - 2,47 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H); MS (DCI+) *m/z* 434,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 15B**9,10-dicloro-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el Ejemplo 15A por el Ejemplo 4A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,71 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 3,93 (t, *J*=11,05 Hz, 2 H), 3,17 - 3,26 (m, 1 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 2,84 (a, 2 H), 2,64 (dd, *J*=13,50, 6,75 Hz, 1 H), 2,07 (d, *J*=13,50 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H); MS (DCI+) *m/z* 403,1 (M + NH₄)⁺.

Ejemplo 15C**9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido clorhídrico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4C, sustituyendo el Ejemplo 15B por el Ejemplo 4B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 9,42 (a, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 3,62 - 3,77 (m, 1 H), 3,22 - 3,47 (m, 4 H), 2,83 - 3,13 (m, 2 H), 2,72 (dd, *J*=13,56, 6,78 Hz, 1 H), 2,11 (d, *J*=13,56 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 286,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 16**9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*da*][1,5]benzodiazepina****Ejemplo 16A****9,10-dicloro-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo**

A una solución del Ejemplo 15B (168 mg, 0,435 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadió borano en tetrahidro-

furano (1,74 mL, solución 1 M). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante una noche. Después se añadió metanol, y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora para destruir el exceso de borano. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se añadió HCl 1 M. La mezcla se dejó en agitación durante otros 30 minutos. Se añadió lentamente bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla hasta que la solución fue básica (pH = 8). Después, se añadió acetato de etilo, y la capa acuosa se separó y se lavó dos veces con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas obtenidas de este modo se combinaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,88 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,75 (d, *J*=5,55 Hz, 1 H), 3,61 - 3,79 (m, 1 H), 3,36 - 3,58 (m, 2 H), 2,95 - 3,23 (m, 5 H), 2,82 - 2,94 (m, 1 H), 1,80 - 1,97 (m, 1 H), 1,56 - 1,74 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H); MS (DCI+) *m/z* 372,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 16B

9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido clorhídrico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4C, sustituyendo el Ejemplo 16A por el Ejemplo 4B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,45 (a, 2 H), 7,17 (a, 2 H), 3,43 - 3,53 (m, 1 H), 3,23 - 3,41 (m, 3 H), 3,06 - 3,23 (m, 5 H), 1,87 - 2,01 (m, 1 H), 1,78 (d, *J*=14,95 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 272,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina

Ejemplo 17A

1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del Ejemplo 1C (1 g, 3,15 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió borano (1 M/tetrahidrofurano, 12,6 mL, 12,6 mmol). La solución se calentó a 80°C durante 4 horas. Se añadió metanol (20 mL), y la reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 1 M (30 mL). Esta solución se agitó durante 30 minutos, antes de que la solución se neutralizara con bicarbonato de sodio (acuoso). Se utilizó diclorometano para extraer el producto. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (20-70% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,77 (d, *J*=7,54 Hz, 1 H), 6,64 - 6,73 (m, 1 H), 6,48 - 6,59 (m, 2 H), 5,27 (s, 1 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 3,35 - 3,50 (m, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 2,96 - 3,19 (m, 4 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 1,76 - 1,92 (m, 1 H), 1,59 - 1,75 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 304,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 17B

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina

A una solución del Ejemplo 17A (50 mg, 0,165 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano, 824 µL, 3,30 mmol). Después de completarse la reacción como se indicaba mediante el análisis LC/MS, la solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,48 (t, *J*=7,48 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J*=7,02 Hz, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 2 H), 3,47 - 3,57 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 3,10 - 3,35 (m, 6 H), 1,76 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 204,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

10-cloro-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina

Se preparó 10-cloro-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A, sustituyendo el Ejemplo 3C por el Ejemplo 1C. Después de completarse la reacción como se indicaba por el análisis LC/MS, la solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 10-cloro-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. Este producto intermedio se disolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,918 mL, 3,67 mmol). Después de completarse la reacción como se indicaba por el análisis LC/MS, la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,53 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 3,43 - 3,54 (m, 2 H), 3,31 - 3,39 (m, 4 H), 3,18 - 3,31 (m, 3 H), 1,77 - 1,87 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 237,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

9-bromo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina

A una solución del Ejemplo 13 (1,25 g, 4,22 mmol) y trietilamina (2,94 mL, 21,1 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,013 g, 4,64 mmol) en diclorometano (10 mL). La reacción se agitó en un baño de aceite a 50°C durante 14 horas. Después, la solución se concentró sobre gel de sílice, y se purificó mediante

cromatografía de resolución ultrarrápida (20-70% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 9-bromo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo.

5 El 9-bromo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A, sustituyendo el 9-bromo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 1C. Después de completarse la reacción como se indicaba por el análisis LC/MS, la solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. A continuación, el grupo *t*-butoxi carbonilo se eliminó con el tratamiento de una solución de 9-bromo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (24,8 mg) en diclorometano (3 mL) con HCl (4 *M* en dioxano, 1 mL). Después de completarse la reacción como se indicaba por el análisis LC/MS, la concentración proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ ppm 7,19 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,98 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,28 - 3,37 (m, 2 H), 3,07 - 3,23 (m, 6 H), 1,84 - 1,94 (m, 1 H), 1,71 - 1,79 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 281,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

7-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

15 A una solución del Ejemplo 1C (50 mg, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se añadió hidruro de sodio (65%, 6,98 mg, 0,19 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de yoduro de metilo (11,77 μL, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La solución se concentró y se añadió diclorometano (1 mL) seguido por HCl (4 *M* en dioxano, 394 μL, 1,6 mmol). Después de completarse la reacción como se indicaba por el análisis LC/MS, la solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,35 (d, *J*=7,80 Hz, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 3 H), 3,32 - 3,47 (m, 3 H), 3,17 - 3,32 (m, 5 H), 2,89 - 3,15 (m, 2 H), 2,62 (dd, *J*=13,22, 7,12 Hz, 1 H), 2,12 (d, *J*=13,56 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 231,9(M+H)⁺.

Ejemplo 21

7-(2-clorobencil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina

25 A una solución del Ejemplo 1C (50 mg, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se añadió hidruro de sodio (65%, 6,98 mg, 0,19 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de 1-(bromometil)-2-clorobenceno (37,2 mg, 0,181 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La solución se concentró. Al producto concentrado se añadió tetrahidrofurano (10 mL) seguido de borano (1 *M* en tetrahidrofurano, 1 mL, 1 mmol). La solución se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 4 horas. Se añadió metanol (20 mL) y el calentamiento de la solución resultante continuó en el baño a 80°C durante 1 hora, antes de la concentración. Al producto concentrado se añadió diclorometano (10 mL), metanol (1 mL) y HCl (4 *M* en dioxano, 2 mL). Una vez que el análisis LC/MS indicó que la reacción se había completado, la solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,46 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 6,95 (dd, *J*=7,93, 1,53 Hz, 1 H) 6,87 - 6,92 (m, 1 H) 6,82 - 6,87 (m, 1 H) 6,70 (dd, *J*=7,78, 1,37 Hz, 1 H) 4,56 (d, *J*=16,17 Hz, 1 H) 4,36 (d, *J*=16,48 Hz, 1 H) 3,46 - 3,56 (m, 1 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 3,06 - 3,28 (m, 4 H) 2,93 - 3,02 (m, 2 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 1,70 - 1,79 (m, 1 H) MS (ESI) *m/z* 328,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

7-(3-clorobencil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, sustituyendo 1-(bromometil)-3-clorobenceno por 1-(bromometil)-2-clorobenceno. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,37 - 7,40 (m, 1 H) 7,36 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 6,85 - 6,99 (m, 3 H) 6,78 - 6,83 (m, 1 H) 4,54 (d, *J*=16,17 Hz, 1 H) 4,32 (d, *J*=15,87 Hz, 1 H) 3,35 - 3,49 (m, 3 H) 3,17 - 3,29 (m, 2 H) 3,07 - 3,17 (m, 2 H) 2,89 - 3,01 (m, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 1,69 - 1,76 (m, 1 H) MS (ESI) *m/z* 328,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

3-etil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

50 A una solución del Ejemplo 1D (30 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se añadió carbonato de potasio (57 mg, 0,41 mmol) y bromoetano (10,3 μL, 0,14 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 14 horas. El exceso de carbonato de potasio se separó por filtración. La solución se pasó a través de un cartucho de PS-isocianato (Sili-cycle®, 2 g) para atrapar los restos de material de partida. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa con un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,01 (dd, *J*=7,78, 1,37 Hz, 1 H), 3,52 - 3,64 (m, 3 H), 3,32 - 3,39 (m, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 2 H), 2,66 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 2,09 (d, *J*=13,12 Hz, 1 H), 1,27 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 246,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 24**3-bencil-10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 24A****2-(4-bencil-1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acetato de metilo**

- 5 A una solución de 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno (14,3 g, 81 mmol) y el Ejemplo 12C (20,2 g, 81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se añadió carbonato de potasio (33,7 g, 244 mmol). La reacción se calentó a 85°C durante 16 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó después con salmuera, y se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-30% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,82 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 5 H), 7,13 (dd, *J*=8,82, 2,03 Hz, 1 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 3,41 - 3,59 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,23 - 3,34 (m, 1 H), 2,84 - 2,93 (m, 1 H), 2,63 - 2,73 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 2,19 - 2,30 (m, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 403,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 24B**3-bencil-10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

- 15 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(4-bencil-1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acetato de metilo (Ejemplo 24A, 19,4 g, 48,0 mmol) y hierro (8,05 g, 144 mmol) seguido de ácido acético (70 mL). La solución se calentó a 85°C durante 2 horas. La solución se concentró sobre gel de sílice y se eluyó a través de una columna de sílice (0-10% de metanol/diclorometano). Después, el producto se concentró y se disolvió de nuevo en diclorometano. La adición de hidróxido de sodio (1 *M*) provocó que el compuesto del título precipitara. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,56 (s, 1 H), 7,22 - 7,40 (m, 5 H), 7,00 - 7,09 (m, 2 H), 6,88 - 6,96 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,07 - 3,21 (m, 1 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 2,71 - 2,87 (m, 2 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,04 - 2,27 (m, *J*=10,71 Hz, 2 H), 1,84 - 1,95 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 341,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 25**10-[(*E*)-2-(3-clorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

- 25 Se añadió el Ejemplo 4B (100 mg, 0,25 mmol) a un tubo de microondas Biotage. Se añadió (*E*)-2-(3-cloroestiril)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (80 mg, 0,30 mmol) seguido por etanol (2 mL) y carbonato de potasio (0,15 mL, solución acuosa 2 *M*). FC1007[®] (35 mg, 0,36 mmol/g, Johnson Matthey) se añadió a la mezcla, y la mezcla de reacción se calentó en un microondas (Biotage Initiator[®]) a 150°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de 2 g de carbonato de Si (SiliCylcle[®]) eluyendo con metanol. El material eluido recogido se concentró. Se añadió al mismo 1 mL de dioxano y HCl en dioxano (0,63 mL, solución 4 *M*), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 9,79 (s, 1 H), 9,20 (a, 2H), 7,20 - 7,46 (m, 6 H), 6,99 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 3,56 - 3,64 (m, 2 H), 3,30 - 3,46 (m, 4 H), 2,94 - 3,15 (m, 2 H), 2,68 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 354,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 26**10-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, sustituyendo el ácido (*E*)-4-fluoroestirilborónico por (*E*)-2-(3-cloroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 9,02 (a, 2 H), 7,64 (dd, *J*=8,85, 5,49 Hz, 2 H), 7,15 - 7,40 (m, 6 H), 6,97 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 3,54 - 3,64 (m, 1 H), 3,38 - 3,46 (m, 4 H), 2,93 - 3,15 (m, 2 H), 2,68 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 2,07 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 338,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 27**10-[(*E*)-2-(4-clorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, sustituyendo el ácido (*E*)-4-cloroestirilborónico por (*E*)-2-(3-cloroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 8,94 (a, 2 H), 7,61 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H), 7,44 (d, *J*=8,54 Hz, 2 H), 7,30 (m, 4 H), 6,97 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 3,53 - 3,62 (m, 1 H), 3,36 - 3,47 (m, 4 H), 2,95 - 3,15 (m, *J*=11,60 Hz, 2 H), 2,68 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 2,08 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 354,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

- 50 **10-[(*E*)-2-(2,4-difluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, sustituyendo (*E*)-2-(2,4-difluoroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por (*E*)-2-(3-cloroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,79 (s, 1 H), 9,27 (a, 2 H), 7,73 - 7,95 (m, 1 H), 7,19 - 7,41 (m, 5 H), 7,11-7,19 (m, 1 H), 6,99 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 3,27 - 3,51 (m, 4 H), 2,92 - 3,13 (m, 2 H), 2,68 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H), 2,09 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 356,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

10-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 29A

(*E*)-6-oxo-10-estiril-1,2,4a,5,6,7-hexabidrobenzo[*b*]pirazino[1,2-*d*][1,4]diazepin-3(4*H*)-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el Ejemplo 4B por el Ejemplo 4 y sustituyendo el ácido cinamilborónico por ácido fenilborónico. MS (DCI+) *m/z* 420,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 29B

10-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

15 El Ejemplo 29A (110 mg, 0,29 mmol) en metanol (11 mL) se añadió a 5% de Pd-C, húmedo (22 mg) en un tubo de presión de 100 mL y se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno (2,07 bar) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. Al material crudo, se añadió dioxano (1 mL) seguido por HCl en dioxano (0,71 mL, 4 *M*), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,60 (s, 1 H), 9,08 (s, 2 H), 7,13 - 7,34 (m, 5 H), 6,81 - 6,98 (m, 3 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m, 2 H), 2,92 - 3,10 (m, 2 H), 2,78 - 2,92 (m, 4 H), 2,57 - 2,67 (m, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 322,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

11-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 30A

25 Ácido 2-(4-bencil-1-(2-bromo-6-nitrofenil)piperazin-2-il)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12D, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno por 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno. MS (APCI+) *m/z* 435,90 (M+H)⁺.

Ejemplo 30B

Ácido 2-(1-(2-amino-6-bromofenil)-4-bencilpiperazin-2-il)acético

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12E, sustituyendo 30A por 12D. MS (APCI+) *m/z* 404,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 30C

Ácido 2-(1-(2-amino-6-bromofenil)-4-bencilpiperazin-2-il)acético

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12F, sustituyendo 30B por 12E. MS (DCI+) *m/z* 388,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 30D

11-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

40 El Ejemplo 30C (40 mg, 0,1 mmol) se disolvió en dicloroetano (0,3 mL). Se añadió lentamente carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (16,3 mg, 0,11 mmol) en dicloroetano (0,3 mL) a 0°C y se agitó a 0°C durante 15 minutos adicionales. A continuación, la mezcla se calentó durante 2 horas a 85°C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió metanol, y la mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal doble de ácido bistrifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,00 (s, 1 H), 9,03 (a, 2 H), 7,38 (dd, *J*=6,41, 3,05 Hz, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 3,96 - 4,07 (m, 1 H), 3,84 - 3,91 (m, 1 H), 3,36 (dd, *J*=33,72, 12,36 Hz, 2 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 2,84 - 2,98 (m, 2 H), 2,66 (dd, *J*=14,04, 5,49 Hz, 1 H), 2,18 (d, *J*=14,04 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 296,0 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 31**10-(trifluorometil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 31A****Ácido 2-(4-bencil-1-(2-nitro-5-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-il)acético**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12D, sustituyendo 2-fluoro-1-nitro-4-(trifluorometil)benceno por 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno. MS (DCI+) *m/z* 424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 31B**Ácido 2-(1-(2-amino-6-bromofenil)4-bencilpiperazin-2-il)acético**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12E, sustituyendo 31A por 12D. MS (*m/z*) 394,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 31C**3-bencil-10-(trifluorometil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12F, sustituyendo 31B por 12E. MS (DCI+) *m/z* 376,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 31D**10-(trifluorometil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12G, sustituyendo 31C por 12F. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,83 (s, 1 H), 7,25 - 7,40 (m, 2 H), 7,10 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 3,18 - 3,27 (m, 1 H), 3,05 - 3,12 (m, 1 H), 2,84 - 3,01 (m, 3 H), 2,56 - 2,77 (m, 3 H), 1,97 (d, *J*=13,12 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 286,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 32**8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 32A****4-((9H-fluoren-9-il)metil)-3-(2-(2-bromo-6-fluorofenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

- 25 A una solución de ácido 2-(1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-il)acético (5 g, 10,72 mmol) en diclorometano (100 mL) con *N,N*-dimetilformamida (2 gotas), se añadió dicloruro de oxalilo (3,4 g, 26,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró. Se añadió tetrahidrofurano (100 mL) al producto concentrado, seguido por la adición lenta de una solución que contenía 2-bromo-6-fluoroanilina (3 g, 16 mmol) y diisopropiletilamina (9 mL) en tetrahidrofurano (20 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de piperazina (2,77 g, 32,2 mmol) después de lo cual, la solución se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-100% de acetato de etilo/hexano, a continuación, 0-10% de metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,47 - 7,65 (m, 1 H) 7,21 - 7,46 (m, 2 H) 3,55 - 4,05 (m, 2 H) 2,67 - 3,14 (m, 3 H) 2,49 - 2,67 (m, 2 H) 2,26 - 2,46 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 418,2 (M+H)⁺.
- 30
- 35

Ejemplo 32B**8-fluoro-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo**

- 40 El Ejemplo 32A (617 mg, 1,48 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (122 mg, 0,296 mmol), *tert*-butóxido sódico (199 mg, 2,075 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (271 mg, 0,296 mmol) se dividieron en tres viales de microondas. Cada vial se cargó con *tert*-butanol (4 mL) y se calentó a 120°C durante 20 minutos en un reactor de microondas (Biotage Initiator[®], máximo 400 vatios). Las soluciones de los viales de microondas se combinaron, se concentraron sobre gel de sílice, y después se purificaron mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (20-100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,49 (s, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 1 H) 6,87 - 6,98 (m, 2 H) 3,85 - 4,01 (m, 2 H) 2,75 - 3,23 (m, 5 H) 2,62 (dd, *J*=13,39, 6,95 Hz, 1 H) 2,03 (d, *J*=13,22 Hz, 1 H) 1,43 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 280 (M - tBu + H)⁺.
- 45

Ejemplo 32C**8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 32B (192 mg, 0,572 mmol) por el Ejemplo 1C y se purificó mediante HPLC preparativa con un gradiente de acetonitrilo y 0,1% de acetato de amonio en agua, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 1 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 2,91 - 3,14 (m, 2 H) 2,68 - 2,82 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 2 H) 1,98 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 236,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazin[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 33A

3-(2-(2-bromo-3-fluorofenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A, sustituyendo 2-bromo-3-fluoroanilina (1,63 g, 12,9 mmol) por 2-bromo-6-fluoroanilina. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,74 (d, *J*=7,46 Hz, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 1 H) 7,08 - 7,21 (m, *J*=8,48, 8,48 Hz, 1 H) 3,65 - 3,89 (m, 2 H) 2,70 - 3,01 (m, 3 H) 2,53 - 2,70 (m, 2 H) 2,44 (d, *J*=6,10 Hz, 2 H) 1,39 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 417,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 33B

15 **11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32B, sustituyendo el Ejemplo 33A (600 mg, 1,44 mmol) por el Ejemplo 32A seguido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D. La purificación a través de HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,08 - 7,17 (m, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 6,87 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 3,25 - 3,47 (m, 4 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 2,63 - 2,76 (m, 1 H) 2,00 - 2,17 (m, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 235 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

9-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 34A

3-(2-(2-bromo-5-fluorofenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A, sustituyendo 2-bromo-5-fluoroanilina (3,05 g, 16,1 mmol) por 2-bromo-6-fluoroanilina. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,91 (dd, *J*=11,36, 3,22 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,99, 5,93 Hz, 1 H) 6,89 - 7,02 (m, 1 H) 3,64 - 3,88 (m, 2 H) 2,73 - 3,01 (m, 3 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,45 (d, *J*=6,44 Hz, 2 H) 1,39 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 417,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 34B

30 **9-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32B, sustituyendo el Ejemplo 34A (1 g, 2,4 mmol) por el Ejemplo 32A, seguido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D. La purificación a través de HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,17 (dd, *J*=9,00, 5,65 Hz, 1 H) 6,99 - 7,07 (m, 1 H) 6,84 (dd, *J*=9,61, 2,90 Hz, 1 H) 3,52 - 3,61 (m, 1 H) 3,19 - 3,42 (m, 4 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 2,67 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H) 2,07 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 235,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

10-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 35A

40 **3-(2-(2-bromo-4-fluorofenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

45 Al procedimiento descrito en el Ejemplo 1A siguió la sustitución de 2-bromo-4-fluoroanilina (2,2 g, 12 mmol) por 2-bromoanilina, excepto que se añadió piperazina (2,8 g, 3,2 mmol) después de que el acoplamiento de la amida se había completado. Esta solución se calentó a 40°C durante 15 horas. La solución se repartió entre acetato de etilo y agua. Se recogió el acetato de etilo y se lavó con salmuera (3x). La solución de acetato de etilo se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-10% de metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,27 (s, 1 H) 7,71 - 7,84 (m, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 1 H) 3,64 - 3,91 (m, 2 H) 2,69 - 2,98 (m, 3 H) 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 2,40 (d, *J*=6,44 Hz, 2 H) 1,39 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 418,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 35B**10-fluoro-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32B, sustituyendo el Ejemplo 35A (500 mg, 1,2 mmol) por el Ejemplo 32A. La reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y 0,1% de acetato de amonio en agua, para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,56 (s, 1 H) 6,77 - 7,03 (m, 3 H) 3,85 - 4,02 (m, 2 H) 2,72 - 3,24 (m, 5 H) 2,57 (dd, *J*=13,29, 6,94 Hz, 1 H) 2,01 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H) 1,42 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 335,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 35C**10-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32C, sustituyendo el Ejemplo 35B por el Ejemplo 32B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 6,90 - 6,95 (m, 1 H) 3,61 - 3,67 (m, 1 H) 3,28 - 3,41 (m, 4 H) 2,95 - 3,09 (m, 2 H) 2,67 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H) 2,07 (d, *J*=1,90 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 235,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

(4aS)-10-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

Ejemplo 36A**(S)-10-metil-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10B. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía en fluido supercrítico (CO₂); columna Chiralpak[®] AD-H, 21 mm de id, 250 mm de longitud, temperatura del horno 35°C, presión de 100 bar, caudal de 40 mL/minuto. Modificador de fase móvil: metanol. Gradiente: 10% de modificador mantenido durante 1 minuto, inclinación a 2,4%/minuto hasta 50% y se mantuvo durante 2 minutos. El tiempo de retención del compuesto del título fue de 12,4 minutos, y el tiempo de retención del otro enantiómero fue de 8,9 minutos. MS (DCI+) *m/z* 332,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 36B

(4aS)-10-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El Ejemplo 36A en dioxano se añadió a HCl 4 M/dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal trifluoroacetato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 9,58 (s, 1 H), 9,00 (a, 2H), 6,94 (s, 1 H), 6,83 - 6,89 (m, 2 H), 3,49 - 3,57 (m, 1 H), 3,19 - 3,43 (m, 4 H), 2,92 - 3,12 (m, 2 H), 2,60 (dd, *J*=13,43, 7,32 Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,02 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 232,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 37**(4aS)-9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 37A**

(S)-9,10-dicloro-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15B. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (CO₂); columna Chiralpak[®] AD-H, 21 mm de id, 250 mm de longitud, temperatura del horno a 35°C, presión de 100 bar, caudal de 40 mL/minuto. Modificador de fase móvil: metanol. Gradiente: 20% de modificador mantenido durante 1 minuto, inclinación a 3,0%/minuto a 60% y se mantuvo durante 4,5 minutos. El tiempo de retención del compuesto del título fue de 17,8 minutos, y el tiempo de retención del enantiómero fue de 11,6 minutos.

Ejemplo 37B**(4aS)-9,10-dicloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

Al Ejemplo 37A (43 mg, 0,11 mmol) en dioxano (0,4 mL) se añadió HCl 4 M/dioxano (0,28 mL, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,77 - 9,95 (s, 1 H), 9,07 - 9,36 (a, 2 H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (s, 1 H), 3,60 - 3,71 (m, 1 H), 3,23 - 3,43 (m, 4 H), 2,86 - 3,10 (m, 2 H), 2,72 (dd, *J*=13,58, 6,87 Hz, 1 H), 2,11 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 286,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 38**3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

A una solución del Ejemplo 1D (100 mg, 0,394 mmol) en una solución tampón de pH 4 (2 mL, preparada a partir de 48 g de ácido acético y 30,5 g de acetato de sodio en 1 L de metanol) se añadió formaldehído (65,7 µL, 0,788 mmol, solución acuosa al 36%) y MP-cianoborohidruro (946 mg, 1,18 mmol, 1,25 mmol/g de carga). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas antes de separar por filtración el MP-cianoborohidruro. La reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 7,00 - 7,04 (m, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,53 (t, *J*=10,98 Hz, 2 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 3,08 - 3,19 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 2,66 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H) 2,05 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 231,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 39**3,3a,4,5,6,7-hexahidronafto[1,2-b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-2(1H)-ona****Ejemplo 39A****15 2-bromonaftalen-1-amina**

A una solución de naftalen-1-amina (10 g, 69,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) a 0°C se añadió *N*-bromosuccinimida (12,4 g, 69,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de la adición de agua (400 mL). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y los lavados combinados de acetato de etilo se extrajeron con salmuera (3 x 50 mL). El acetato de etilo se concentró, y el material crudo se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-20% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,15 - 8,24 (m, 1 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 3 H) 7,07 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 222,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 39B**3-(2-(2-bromonaftalen-1-ilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A, sustituyendo 39A (1,57 g, 7,07 mmol) por 2-bromo-6-fluoroanilina. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,11 (s, 1 H) 7,90 - 8,02 (m, 2 H) 7,71 - 7,89 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 3,68 - 3,80 (m, 1 H) 2,91 - 3,05 (m, 3 H) 2,69 - 2,85 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 2 H) 1,40 (s, 3 H); MS (APCI+) *m/z* 447,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 39C**30 2-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidronafto[1,2-b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32B, sustituyendo el Ejemplo 39B (500 mg, 1,11 mmol) por el Ejemplo 32A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,84 (s, 1 H) 7,98 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,54 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,73 Hz, 1 H) 7,40 - 7,56 (m, 3 H) 3,99 (t, *J*=13,09 Hz, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 1 H) 2,78 - 3,21 (m, 4 H) 2,57 (dd, *J*=13,09, 7,14 Hz, 1 H) 2,02 (d, *J*=13,09 Hz, 1 H) 1,44 (s, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 369,8 (M+H-Boc)⁺.

Ejemplo 39D**3,3a,4,5,6,7-hexahidronafto[1,2-b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 39C (28 mg 0,076 mmol) por el Ejemplo 1C. La reacción cruda se purificó por HPLC con un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,99 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 3 H) 3,31 - 3,56 (m, 6 H) 3,04 - 3,14 (m, 2 H) 2,62 - 2,70 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 367,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 40**8-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****45 Ejemplo 40A****3-(2-(2-bromo-6-metilfenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A, sustituyendo 2-bromo-6-metilaniлина (1,32 g, 7,07 mmol) por 2-bromo-6-fluoroanilina. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49 (d, *J*=7,80 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 7,12 (t, *J*=7,80 Hz, 1 H) 3,91 (d, *J*=12,8 Hz, 1 H) 3,73 (d, *J*=12,21 Hz, 1 H)

2,81 - 2,97 (m, 2 H) 2,64 - 2,81 (m, 1 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 2,32 - 2,42 (m, 2 H) 2,12 - 2,26 (m, 4 H) 1,39 (s, 9 H); MS (APCI+) m/z 411,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 40B

8-metil-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32B, sustituyendo el Ejemplo 40A (800 mg 1,94 mmol) por el Ejemplo 32A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,10 (s, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 1 H) 6,95 (t, *J*=6,61 Hz, 2 H) 3,84 - 4,03 (m, 2 H) 2,74 - 3,14 (m, 5 H) 2,43 - 2,48 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 1,94 (d, *J*=13,22 Hz, 1 H) 1,43 (s, 9 H); MS (APCI+) m/z 332,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 40C

10 8-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 40B (114 mg 0,344 mmol) por el Ejemplo 1C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,02 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H) 3,47 - 3,56 (m, 1 H) 3,28 - 3,42 (m, 4 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 2,55 - 2,61 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,00 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 332,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 41

(4aS)-10-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

- El compuesto del título se obtuvo por HPLC quiral del racemato preparado como se ha descrito en el Ejemplo 3 (2,2 g, 8,73 mmol) en una columna Chiralpak® (AS 4,6 mm ID x 250 mm) con una fase móvil que contenía hexanos/etanol/metanol/dietilamina (50/25/25/0,1) con un caudal de 1 mL/minuto y una temperatura de columna de 40°C. El tiempo de retención del compuesto del título fue de 6,9 minutos, mientras que el tiempo de retención del enantiómero fue de 10,0 minutos. Después de la separación quiral, se purificó el material en una HPLC con un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,02 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 3,62 - 3,69 (m, 1 H) 3,28 - 3,44 (m, 4 H) 2,96 - 3,11 (m, 2 H) 2,68 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H) 2,09 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H); MS (APCI+) m/z 251,9 (M+H)⁺.
- 20
- 25

Ejemplo 42

(4aS)-10-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

Ejemplo 42A

(S)-6-oxo-10-fenetil-1,2,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

- 30 Se añadió el Ejemplo 29A (110 mg, 0,29 mmol) en metanol (11 mL) a 5% de paladio sobre carbono (22 mg, húmedo) en un tubo de presión de 100 mL y se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno (2,07 bar) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título racémico. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (CO₂); columna Chiralpak® OD-H, 21 mm de id, 250 mm de longitud, temperatura del horno a 35°C, presión de 100 bar, caudal de 40 mL/minuto. Modificador de la fase móvil: metanol. Gradiente: 10% de modificador mantenido durante 1 minuto, inclinación a 1,3%/minuto a 30% y se mantuvo durante 2 minutos. El tiempo de retención del compuesto del título fue de 13,60 minutos, y el tiempo de retención del enantiómero fue de 11,75 minutos. MS (DCI+) m/z 422,4 (M+H)⁺.
- 35

Ejemplo 42B

(4aS)-10-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37B, sustituyendo 42A por 37A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,60 (s, 1 H), 9,08 (s, 2 H), 7,13 - 7,34 (m, 5 H), 6,81 - 6,98 (m, 3 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m, 2 H), 2,92 - 3,10 (m, 2 H), 2,78 - 2,92 (m, 4 H), 2,57 - 2,67 (m, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H); MS (DCI+) m/z 322,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

45 (4aS)-10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

Ejemplo 43 A

(S)-3-bencil-10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidrobenczo[b]pirazino[1,2-d][1,4]diazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejem-

plo 12F. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico utilizando Chiralpak® AD-H, 21 mm de id, 250 mm de longitud de Chiral Technologies, Inc. Temperatura del horno 35°C, presión 100 bar, caudal 40 mL/minuto, modificador de la fase móvil: metanol con 0,1% de dietilamina, 10% de modificador isocrático durante 30 minutos.

- 5 Los enantiómeros separados se analizaron por HPLC analítica de fluido supercrítico (columna AD, isocrática 5-50% de metanol con 0,1% de dietilamina/CO₂, 100 bar, 10 minutos). El tiempo de retención del compuesto del título es de 7,95 minutos, mientras que el enantiómero tiene un tiempo de retención de 5,41 minutos.

Ejemplo 43 B

(4aS)-10-metoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5] benzodiazepin-6(7H)-ona

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12G, sustituyendo el Ejemplo 43A por el Ejemplo 12F. El material crudo se concentró y se purificó haciéndolo pasar a través de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 10% de metanol/diclorometano para obtener un líquido que se disolvió en dioxano y se trató con HCl 4 M/dioxano durante 10 minutos a temperatura ambiente. El sólido formado se recogió mediante la eliminación de la mayor parte del líquido con una pipeta y se secó. Se añadió metanol y el sólido se trituró
- 15 dos veces con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,48 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,3, 1H), 6,72 - 6,51 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,21 (m, 4H), 3,02 (td, *J* = 4,9, 11,6, 1H), 2,95 (t, *J* = 11,9, 1H), 2,62 (dd, *J* = 7,1, 13,4, 1H), 2,01 (d, *J* = 13,5, 1H); MS (ESI) *m/z* 247,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

- 20 **10-etoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, sustituyendo 2-fluoro-4-etoxi-1-nitrobenceno por 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,3, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,36 (t, *J* = 12,5, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 3,11 - 2,92 (m, 2H), 2,62 (dd, *J* = 7,1, 13,4, 1H), 2,01 (d, *J* = 13,5, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,0, 3H); MS (ESI+) *m/z* 261,9 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 45

3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1H)-ona

Ejemplo 45A

1,4-dibencil-3-oxopiperazin-2-carboxilato de etilo

- 30 A una solución de *N,N'*-dibenciletilendiamina (14,12 mL, 60,2 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió bromomalonato de dietilo (5,14 mL, 30,1 mmol), y la mezcla se calentó con un baño de aceite a 90°C (reflujo) durante 7 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se disolvió en NaOH 1 M (acuoso), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó el disolvente. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IntelliFlash 280, SF40-150) eluyendo con 15%-30% de acetato de
- 35 etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,38 - 7,20 (m, 10H), 4,54 (dd, *J* = 15,0, 15,4, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 4,03 (c, *J* = 7,1, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,61 (dd, *J* = 13,5, 41,7, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,1, 3H); MS (ESI+) *m/z* 353,0 (M +H)⁺.

Ejemplo 45B

4-bencil-3-oxopiperazin-2-carboxilato de etilo

- 40 El Ejemplo 45A (8,4 g, 23,83 mmol) en etanol (84 mL) se añadió a 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono, húmedo (0,840 g, 5,98 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 mL. La mezcla se agitó a 2,07 bar, en atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 4,53 (dd, *J* = 14,9, 105,7, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 3H), 3,26 - 3,13 (m, 3H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 2,85 (dt, *J* = 4,9,
- 45 13,2, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,1, 3H); MS (ESI+) *m/z* 262,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 45C

(4-bencilpiperazin-2-il)metanol

- Se añadió una solución del Ejemplo 45B (6 g, 22,87 mmol) en tetrahydrofurano (45,7 mL) a hidruro de litio y aluminio en tetrahydrofurano (30,9 mL, 61,8 mmol) gota a gota con un embudo de adición en atmósfera de nitrógeno durante
- 50 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se inactivó cuidadosamente con agua y NaOH 1 N (acuoso). El producto se extrajo una vez con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ y

se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,37 - 7,17 (m, 5H), 4,48 (t, *J* = 5,4, 1H), 3,60 (t, *J* = 6,5, 1H), 3,42 (c, *J* = 13,1, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,80 (dt, *J* = 2,7, 11,4, 1 H), 2,73 - 2,55 (m, 4H), 1,92 (td, *J* = 3,0, 10,8, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,60 (t, *J* = 10,1, 1H); MS (ESI+) *m/z* 206,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 45D

5 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo

A una solución de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico (5 g, 27,0 mmol) en metanol (135 mL) se añadió HCl (2,66 mL, 32,4 mmol, 12,2 *M*), y la mezcla se calentó con un baño de aceite a 70°C durante 24 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,63 (dd, *J* = 3,0, 6,2, 1H), 8,58 - 8,50 (m, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 45E

2-(4-bencil-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-nitrobenzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 45C (1,942 g, 9,42 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (30,1 mL) se añadió el Ejemplo 45D (1,5 g, 7,53 mmol) y diisopropiletilamina (1,973 mL, 11,30 mmol), y la mezcla se calentó con un baño de aceite a 50°C durante 36 horas. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo una vez con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó el disolvente. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IntelliFlash 280, SF40-150) eluyendo con 30%-50% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,32 (d, *J* = 2,9, 1H), 8,16 (dd, *J* = 2,9, 9,4, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 5H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,4, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 3,14 (d, *J* = 12,6, 1H), 2,90 (d, *J* = 11,0, 1H), 2,79 (d, *J* = 10,8, 1H), 2,27 (d, *J* = 1,0, 1H), 2,12 (td, *J* = 3,2, 11,5, 1H); MS (ESI+) *m/z* 386,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 45F

2-(4-bencil-2-((metilsulfonilo)metil)piperazin-1-il)-5-nitrobenzoato de metilo

A una solución agitada vigorosamente del Ejemplo 45E (1 g, 2,59 mmol) en diclorometano (5,19 mL) se añadió trietilamina (0,542 mL, 3,89 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,253 mL, 3,24 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y después se inactivó con salmuera, se extrajo dos veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 464,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 45G

3-bencil-9-nitro-2,3,4,4a,5,6-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a][1,4]diazepin-7(1H)-ona

El Ejemplo 45F (1,2 g, 2,59 mmol) se transfirió a un reactor de acero inoxidable de 180 mL con 10% de amoníaco/etanol (100 mL). La solución se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla homogénea se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,16 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 5,8, 1H), 8,31 - 8,08 (m, 2H), 7,51 (s, 5H), 7,22 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,61 - 4,30 (m, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 4H), 3,37 - 2,95 (m, 7H); MS (ESI+) *m/z* 353,0 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 45H

9-amino-3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a][1,4]diazepin-7(1H)-ona

El Ejemplo 45G (0,367 g, 0,787 mmol) en metanol (3,93 mL) se añadió a níquel Raney[®], humedecido con agua (0,734 g, 12,51 mmol) (se lavó una vez con metanol) en una botella de presión de 4 mL. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno de 3,44 bar, en un baño de agua a 50°C que se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una membrana de polipropileno y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,61 - 7,38 (m, 5H), 7,01 - 6,73 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 3H), 3,20 - 2,97 (m, 5H), 2,93 (dd, *J* = 23,1, 29,6, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 45I

3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7(1H)-ona

Se añadió una solución de nitrito de sodio (0,033 g, 0,478 mmol) en agua (2,171 mL) a una solución enfriada en un baño de hielo del Ejemplo 45H (0,14 g, 0,434 mmol) en ácido hipofosforoso, solución en agua (9,03 mL, 87 mmol, 9,63 *M*) y HCl (2,140 mL, 26,1 mmol, 12,2 *M*). Se tomó una muestra después de 10 minutos, se inactivó con NaOH 1 *M* (acuoso), y se determinó que se había completado la reacción por LC/MS. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se vertió en 100 mL de NaOH 1 *M* (acuoso). Se añadió NaOH 1 *M* adicional (acuoso) hasta tener pH = 14. El producto se extrajo tres veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó después mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del

título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,03 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 5,8, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 5H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,11 (t, *J* = 7,3, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,9, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,37 - 3,10 (m, 6H), 3,02 (dd, *J* = 6,5, 14,9, 1H); MS (ESI+) *m/z* 308,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

5 2,3,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-7(1*H*)-ona

El Ejemplo 45 en etanol (2 mL) se añadió a 20% de Pd(OH)₂-C, húmedo (12,00 mg, 0,085 mmol) en una botella de presión de 4 mL y se agitó en atmósfera de hidrógeno de 4,13 bar a 50°C durante 2,5 horas. La mezcla se filtró a través de una membrana de polipropileno y se concentró hasta tener un residuo que se suspendió en diclorometano/dioxano y se trató durante 5 minutos a temperatura ambiente con HCl 4 *M* en dioxano, para proporcionar un sólido. La mezcla se centrifugó, se retiró el disolvente y el sólido se secó para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,23 (s, 2H), 8,24 (t, *J* = 5,7, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,4, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,35 (d, *J* = 5,2, 4H), 3,24 (dd, *J* = 9,1, 14,2, 3H), 3,09 - 2,94 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 217,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

15 *N*-(3-bencil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

A una solución del Ejemplo 45H (0,1 g, 0,310 mmol) en piridina (1,034 mL) se añadió cloruro de benzosulfonilo (0,050 mL, 0,388 mmol), y la mezcla se agitó en vórtice durante 1 minuto. La reacción se agitó durante 10 minutos adicionales, y después el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC de fase inversa, para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,28 - 10,17 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,18 (t, *J* = 5,8, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 7,51 (d, *J* = 10,1, 5H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,6, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,24 (s, 4H), 3,13 (d, *J* = 19,4, 4H), 2,97 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 463,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

25 *N*-(7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El Ejemplo 47 (0,044 g, 0,076 mmol) y etanol (10 mL) se añadieron a 20% de Pd(OH)₂-C, húmedo (8,80 mg, 0,063 mmol) en una botella de presión de 50 mL y se agitó durante 2 horas a 2,07 bar y 50°C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon. El material filtrado se concentró y el residuo se suspendió en diclorometano/dioxano y se trató con HCl 4 *M* en dioxano durante 10 minutos a temperatura ambiente para proporcionar un sólido. La mezcla se centrifugó, se retiró el disolvente y el sólido se secó. Se obtuvo el compuesto del título después de varias trituraciones con metanol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,22 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,22 (t, *J* = 8,2, 1 H), 7,72 (d, *J* = 7,3, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,4, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6, 2H), 7,25 - 7,06 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,7, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 3H), 3,17 - 3,09 (m, 3H), 3,05 - 2,82 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 372,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

9-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 49A

35 2-(4-bencil-1-(4-metil-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acetato de metilo

A una solución del Ejemplo 12C (625 mg, 4,03 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 1-fluoro-4-metil-2-nitrobenceno (1,00 g, 4,03 mmol) y carbonato de potasio (1,11 g, 805 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 60°C durante una noche. La solución se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,22 - 7,43 (m, 7 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 3,41 - 3,59 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,09 - 3,21 (m, 1 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 2,22 - 2,62 (m, 7 H); MS (APCI+) *m/z* 384 (M+H)⁺.

Ejemplo 49B

45 3-bencil-9-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 49A (150 mg, 0,392 mmol) en ácido acético (5 mL) se añadió polvo de hierro (65,5 mg, 1,17 mmol), y la reacción se calentó a 80°C durante 14 horas. Después, la solución se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-30% de metanol/diclorometano). Las fracciones puras se repartieron entre diclorometano y NaOH 1 *M*. Se recogió la capa orgánica y se secó con MgSO₄ para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 7,20 - 7,41 (m, 5 H), 6,86 - 7,01 (m, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,02 - 3,27 (m, 2 H), 2,67 - 3,00 (m, 3 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 2,04 - 2,30 (m, 5 H), 1,84 (d, *J* = 13,22 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 49C**9-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 49B por el Ejemplo 30C. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,63 (s, 1 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 6,93 - 6,99 (m, 1 H), 6,78 (d, *J*=1,36 Hz, 1 H), 2,89 - 3,55 (m, 7 H), 2,60 (dd, *J*=13,39, 7,29 Hz, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,02 (d, *J*=13,56 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 232 (M+H)⁺.

Ejemplo 50**6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-10-carboxilato de etilo****10 Ejemplo 50A****3-(4-bencil-2-(2-metoxi-2-oxoetil)piperazin-1-il)-4-nitrobenzoato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24A, sustituyendo 3-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo por 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,67 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 5 H), 4,35 (c, *J*=7,02 Hz, 2 H), 3,72 - 3,79 (m, 4 H), 3,52 (dd, *J*=52,64, 13,27 Hz, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 2 H), 2,27 - 2,52 (m, 4 H), 1,34 (t, *J*=7,17 Hz, 3 H); MS (APCI+) *m/z* 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 50B**3-bencil-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-10-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49B, sustituyendo el Ejemplo 50A por el Ejemplo 49A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,83 (s, 1 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 7,20 - 7,41 (m, 5 H) 7,02 (d, *J*=8,73 Hz, 1 H) 4,29 (c, *J*=7,14 Hz, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,10 - 3,28 (m, 1 H) 2,96 - 3,09 (m, 1 H) 2,82 (dd, *J*=21,42, 10,71 Hz, 2 H) 2,52 - 2,61 (m, 1 H) 2,04 - 2,31 (m, 2 H) 1,94 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H) 1,31 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H); MS (APCI+) *m/z* 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 50C**25 6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-10-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 50B por el Ejemplo 30C. Se formó un precipitado en la mezcla de reacción. El material precipitado se recogió por filtración, se lavó con diclorometano y después se secó para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,69 (dd, *J*=8,24, 1,83 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,32 (c, *J*=6,81 Hz, 2 H), 3,64 - 3,71 (m, 1 H), 3,27 - 3,46 (m, 4 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 2,69 (dd, *J*=13,73, 7,32 Hz, 1 H), 2,12 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H), 1,32 (t, *J*=7,02 Hz, 3 H); MS (DCI+) *m/z* 290 (M+H)⁺.

Ejemplo 51**9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 51A****35 2-(4-bencil-1-(4-cloro-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24A, sustituyendo 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno por 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 (d, *J*=2,71 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J*=8,82, 2,71 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 7,19 - 7,37 (m, 5 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,40 - 3,60 (m, 2 H) 3,36 (s, 3 H), 3,15 - 3,27 (m, 1 H), 2,79 - 2,91 (m, 1 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 2,23 - 2,48 (m, 4 H); MS (APCI+) *m/z* 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 51B**3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49B, sustituyendo el Ejemplo 51A por el Ejemplo 49A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,60 (s, 1 H), 7,21 - 7,40 (m, 5 H), 7,01 - 7,19 (m, 2 H), 6,95 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,02 - 3,20 (m, 1 H), 2,88 - 3,02 (m, 1 H), 2,70 - 2,87 (m, 2 H), 2,51 - 2,64 (m, 1 H), 2,20 (t, *J*=10,51 Hz, 1 H), 2,02 - 2,16 (m, 1 H), 1,90 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 51C**9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D. Se formó un precipitado en la mezcla de reacción. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con diclorometano y después se secó para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,02 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 3,60 - 3,68 (m, 1 H), 3,31 - 3,41 (m, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 2,99 - 3,07 (m, 1 H), 2,95 (t, *J*=11,90 Hz, 1 H), 2,67 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 2,09 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 252 (M+H)⁺.

Ejemplo 52**10-ciclopropil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

Entre dos viales de microondas se dividieron el Ejemplo 4B (200 mg, 0,505 mmol), ácido ciclopropilborónico (65 mg, 0,757 mmol), triciclohexilfosfina (14,2 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (321 mg, 1,51 mmol) y acetato de paladio(II) (5,67 mg, 0,025 mmol). A continuación, cada vial de microondas se cargó con tolueno (4 mL) y agua (100 µL) y se calentó en un microondas (Biotage Initiator[®], máximo 400 vatios) a 160°C durante 40 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración y el producto se purificó por HPLC. A una solución del compuesto del título protegido con *t*-butoxicarbonilo en diclorometano (4 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano 0,6 mL). Cuando la reacción se completó de acuerdo con la LC/MS, la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,88 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J*=8,24, 1,83 Hz, 1 H), 3,54 - 3,61 (m, 1 H), 3,25 - 3,39 (m, 4 H), 2,93 - 3,07 (m, 2 H), 2,62 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H), 2,02 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H), 1,87 - 1,96 (m, 1 H), 0,91 - 0,98 (m, 2 H), 0,62 - 0,71 (m, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 258 (M+H)⁺.

Ejemplo 53**11-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 53A****3-(2-(2-bromo-3-metilfenilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de ácido 2-(1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-il)acético (3,00 g, 6,43 mmol) en diclorometano (50 mL) con *N,N*-dimetilformamida (2 gotas), se añadió cloruro de oxalilo (1,13 mL, 12,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se concentró. El producto concentrado se recogió en tetrahidrofurano (50 mL) y se añadió 2-bromo-3-metil anilina (1,33 g, 7,07 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y diisopropiletilamina (5,62 mL, 36,2 mmol). La solución se calentó a 70°C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a 50°C y se añadió piperazina (1,66 g, 19,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas antes de la concentración sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-20% de metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,54 - 7,71 (m, 1 H), 7,06 - 7,31 (m, 2 H), 3,62 - 3,98 (m, 2 H), 2,26 - 3,45 (m, 10 H), 0,87 - 1,05 (m, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 412, 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 53B**11-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El Ejemplo 53B (1,00 g, 2,43 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (199 mg, 0,485 mmol), *terc*-butóxido sódico (326 mg, 3,20 mmol) y tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (444 mg, 0,485 mmol) se dividieron entre 10 viales de microondas. Se añadió *terc*-butanol (4 mL) a cada vial de microondas, y cada vial se calentó en un microondas (Biotage Initiator[®], máximo 400 vatios) a 120°C durante 20 minutos. Se combinaron las soluciones de todos los viales de microondas. El material crudo se purificó por medio de cromatografía de resolución ultrarrápida (0-100% de acetato de etilo/hexanos) antes de la purificación por HPLC. Se añadió HCl (4 M en dioxano 1 mL) a este producto purificado en diclorometano (5 mL). La concentración proporcionó el compuesto del título como la sal de HCl. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,96 - 7,04 (m, 2 H), 6,83 - 6,90 (m, 1 H), 3,93 - 4,01 (m, 1 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 3,37 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H), 3,30 (d, *J*=12,21 Hz, 1 H), 3,12 (d, *J*=13,12 Hz, 1 H), 2,88 (d, 2 H), 2,60 (dd, *J*=13,58, 5,95 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,08 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 232 (M+H)⁺.

Ejemplo 54**(4a*S*)-9-bromo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*α*][1,5]benzodiazepina**

A una solución del Ejemplo 2 (100 mg, 0,460 mmol) en ácido acético/agua (1:1, 20 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (82,0 mg, 0,460 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, antes de que se concentrara. Se añadió borano (1 M, tetrahidrofurano, 4,60 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 16 horas. Se añadió metanol (5 mL) a la solución a 60°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. A continuación, la solución se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del

título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,21 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,27 - 3,39 (m, 2 H), 3,15 - 3,25 (m, 3 H), 3,14 - 3,24 (m, *J*=12,66, 3,81 Hz, 4 H), 3,05 - 3,15 (m, 2 H), 1,84 - 1,95 (m, 1 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 282, 284 (M+H)⁺,

5 Ejemplo 55

(4a*S*)-9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

Ejemplo 55A

2-(4-bencil-1-(4-cloro-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acetato de metilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24A, sustituyendo 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno por 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno. El compuesto del título se usó directamente en el Ejemplo 55B.

Ejemplo 55B

(4a*S*)-3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49B, sustituyendo el Ejemplo 55A por el Ejemplo 49A. La separación quiral mediante SFC (Chiralpak® AS, 21 x 250 mm, 5 μm, gradiente de 10-30% de metanol con 0,1% de dietilamina-CO₂ durante más de 15 minutos, a 40 mL/minuto, tiempo de retención = 18,5 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,59 (s, 1 H), 7,22 - 7,37 (m, 5 H), 7,04 - 7,18 (m, 2 H), 6,94 (d, *J*=2,71 Hz, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,25 - 3,35 (m, 1 H), 3,06 - 3,18 (m, 1 H), 2,92 - 3,01 (m, 1 H), 2,72 - 2,85 (m, 2 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 2,20 (t, *J*=10,68 Hz, 1 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 1,90 (d, *J*=13,22 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 342 (M+H, M+H)⁺.

Ejemplo 55C

(4a*S*)-9-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 55B por el Ejemplo 30C. Se formó un precipitado en la mezcla de reacción. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con diclorometano y después se secó para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,12 (s, 1 H), 7,00 (d, *J*=1,98 Hz, 1 H), 3,52 - 3,66 (m, 1 H), 3,20 - 3,44 (m, 4 H), 2,87 - 3,11 (m, 2 H), 2,67 (dd, *J*=13,48, 7,14 Hz, 1 H), 2,08 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 252 (M+H, M+H)⁺.

Ejemplo 56

30 10-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

35 Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 4 (35 mg, 0,12 mmol), 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (40 mg, 0,14 mmol), FibreCat® 1032 (26,0 mg, 0,012 mmol) y carbonato de potasio (1 M, 0,24 mL, 0,24 mmol) y etanol (1,5 mL). La mezcla de reacción se calentó en un microondas (Biotage Initiator®, máximo 400 vatios) a 120°C durante 15 minutos. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 2,36 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 2,98 (c, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,25 - 3,32 (m, *J*=10,83, 10,83 Hz, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 3 H), 3,90 (d, *J*=11,60 Hz, 1 H), 4,07 - 4,13 (m, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 7,27 - 7,37 (m, 4 H), 7,41 - 7,47 (m, 4 H), 8,27 (d, *J*=2,75 Hz, 2 H), 11,14 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

40 10-(2-naftil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

45 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido naftalen-2-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 2,40 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H), 3,03 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,21 - 3,40 (m, 2 H), 3,59 - 3,87 (m, 4 H), 4,03 - 4,12 (m, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H), 7,53 - 7,57 (m, 2 H), 7,59 - 7,62 (m, 2 H), 7,94 (dd, *J*=8,54, 1,53 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H), 8,04 - 8,11 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 11,26 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

10-(4-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

50 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 4-metoxifenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-

1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 2,38 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 2,99 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,27 - 3,37 (m, 2 H), 3,72 - 3,77 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,79 - 3,94 (m, 2 H), 4,07 - 4,15 (m, 1 H), 7,16 - 7,19 (m, 2 H), 7,34 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,73 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H), 11,20 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 324 (M+H)⁺.

A-1200204.2 Ejemplo 59

5 10-(bifenil-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 3-bifenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 2,40 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,22 - 3,43 (m, 2 H), 3,67 - 3,88 (m, 4 H), 4,05 - 4,16 (m, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 7,51 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H), 7,54 - 7,57 (m, 2 H), 7,62 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 2 H), 7,82 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 11,26 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

10-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 2,94 - 3,00 (m, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,27 - 3,36 (m, 2 H), 3,71 - 3,84 (m, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 3,89 - 3,92 (m, 1 H), 4,05 - 4,14 (m, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 11,15 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 298 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

20 10-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 3-fluorofenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 2,39 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H), 2,98 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,23 - 3,37 (m, 2 H), 3,65 - 3,86 (m, 4 H), 4,02 - 4,10 (m, 1 H), 7,16 - 7,19 (m, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 3 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H), 11,26 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

10-(quinolin-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido quinolin-3-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅D₂O) δ ppm 2,44 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 3,06 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 3,31 - 3,44 (m, 2 H), 3,71 - 3,94 (m, 4 H), 4,14 - 4,21 (m, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 3 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 8,02 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 8,58 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H), 9,53 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H), 11,34 (s, 1 H); MS(ESI+) *m/z* 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

35 10-(2-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 2-metoxifenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅D₂O) δ ppm 2,33 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 2,87 - 2,94 (m, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,26 - 3,39 (m, 2 H), 3,69 - 3,77 (m, 5 H), 3,77 - 3,89 (m, 2 H), 4,04 - 4,14 (m, *J*=8,85 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J*=7,32 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 4 H), 11,22 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

10-(bifenil-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 2-bifenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅D₂O) δ ppm 2,32 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 2,74 (d, *J*=12,21 Hz, 1 H), 2,82 - 2,92 (m, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,10 - 3,21 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 3,87 - 3,97 (m, 1 H), 6,86 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 7,17 - 7,19 (m, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 6 H), 7,49 - 7,56 (m, 3 H), 7,64 (d, *J*=7,02 Hz, 1 H), 11,13 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 370 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 65

10-(3-metoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 4 (100 mg, 0,338 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (56 mg, 0,369 mmol), FibreCat® 1007 (0,36 mmol/g, 46,9 g, 0,17 mmol), carbonato de potasio (2 M, 0,506 mL) y etanol (2 mL). La mezcla de reacción se calentó en un microondas (Biotage Initiator®, máximo 400 vatios) a 120°C durante 15 minutos. El catalizador se eliminó por filtración. Después de la concentración, el material se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,34 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,18 - 7,22 (m, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 6,96 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,64 - 3,71 (m, 1 H), 3,38 - 3,50 (m, 4 H), 3,01 - 3,14 (m, 2 H), 2,73 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 2,12 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 324 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 66**10-(1-benzotiofen-3-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido benzo[*b*]tiofen-3-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅D₂O) δ ppm 2,40 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H), 3,02 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,22 - 3,39 (m, 2 H), 3,56 - 3,84 (m, 4 H), 4,04 (s, 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 5 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 8,01 - 8,13 (m, 2 H), 11,29 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 67**10-(1-naftil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido naftalen-1-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅D₂O) δ ppm 2,42 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 3,06 (dd, *J*=13,43, 7,32 Hz, 1 H), 3,29 - 3,42 (m, 2 H), 3,67 - 3,83 (m, 3 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H), 4,08 - 4,18 (m, *J*=8,85 Hz, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 2 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 7,48 - 7,52 (m, *J*=7,17, 7,17 Hz, 1 H), 7,55 - 7,56 (m, 2 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 8,02 (dd, *J*=21,36, 8,24 Hz, 2 H), 8,12 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 11,35 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 344 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 68**10-(1*H*-indol-4-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65, sustituyendo el ácido 1*H*-indol-4-ilborónico por ácido 3-metoxifenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 - 7,49 (m, 4 H), 7,21 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 6,61 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 3,60 - 3,71 (m, 1 H), 3,33 - 3,51 (m, 4 H), 2,98 - 3,15 (m, 2 H), 2,77 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H), 2,11 (d, *J*=13,12 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 69**10-(3-furil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido furan-3-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅D₂O) δ ppm 2,36 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 2,96 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,60 - 3,86 (m, 4 H), 3,99 - 4,07 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,28 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 11,17 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 70**40 10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65, sustituyendo el ácido 2-fluorofenilborónico por ácido 3-metoxifenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 4 H), 7,11 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 3,59 - 3,69 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 4 H), 2,98 - 3,12 (m, 2 H), 2,74 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 2,11 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 71**10-(piridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido piridin-2-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅D₂O) δ ppm 11,19 (s, 1 H), 8,68 - 8,80 (m, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 2 H), 7,30 -

7,36 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 7,12 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H), 3,92 - 4,05 (m, 1 H), 3,70 - 3,85 (m, 1 H), 3,52 - 3,70 (m, 3 H), 3,07 - 3,26 (m, 2 H), 2,88 (dd, $J=13,43, 7,02$ Hz, 1 H), 2,34 (d, $J=13,43$ Hz, 1 H).

Ejemplo 72

10-(3-tienil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

- 5 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido tiofen-3-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^1H RMN (500 MHz, piridina- d_5 D₂O) δ ppm 2,35 (d, $J=13,43$ Hz, 1 H), 2,95 (dd, $J=13,43, 7,02$ Hz, 1 H), 3,17 - 3,32 (m, 2 H), 3,55 - 3,76 (m, 4 H), 3,91 - 3,98 (m, 1 H), 7,30 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H), 7,50 - 7,53 (m, 2 H), 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,82 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H), 11,16 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 300 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 73

10-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

- 15 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 3-(1H-pirrol-1-il)fenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^1H RMN (500 MHz, piridina- d_5 D₂O) δ ppm 2,40 (d, $J=13,43$ Hz, 1 H), 3,00 (dd, $J=13,58, 7,17$ Hz, 1 H), 3,28 - 3,37 (m, 2 H), 3,70 - 3,84 (m, 3 H), 3,90 (d, $J=11,29$ Hz, 1 H), 4,10 - 4,17 (m, 1 H), 6,59 (t, $J=1,98$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,36 (m, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, $J=3,97, 2,44$ Hz, 2 H), 7,60 - 7,65 (m, 2 H), 7,98 (d, $J=1,53$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,52 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 11,28 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 360 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

20 10-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

- 25 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 4-fluorofenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^1H RMN (500 MHz, piridina- d_5 D₂O) δ ppm 2,38 (d, $J=13,43$ Hz, 1 H), 2,98 (dd, $J=13,27, 7,17$ Hz, 1 H), 3,20 - 3,37 (m, 2 H), 3,60 - 3,78 (m, 4 H), 3,94 - 4,07 (m, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 3 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,66 - 7,76 (m, 2 H), 11,21 (s, 1 H); MS (ESI+) 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

30 10-(1-benzotiofen-2-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

- El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, sustituyendo el ácido benzo[*b*]tiofen-2-ilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^1H RMN (500 MHz, piridina- d_5) δ ppm 2,39 (d, $J=13,43$ Hz, 1 H) 2,91 - 3,01 (m, $J=13,58, 7,17$ Hz, 1 H) 3,19 - 3,35 (m, 2 H) 3,56 - 3,77 (m, 4 H) 3,94 - 4,01 (m, 1 H) 7,31 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,60 (s, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,92 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 11,27 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

35 Ejemplo 76A

9-nitro-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 Se añadió ácido nítrico (solución al 65%, 0,20 mL, 3,2 mmol) a una solución del Ejemplo 1C (1,0 g, 3,2 mmol) en ácido acético (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas, y luego la mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL). El material precipitado se recogió por filtración desde la solución acuosa para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,00 (dd, $J=8,92, 2,58$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=9,12$ Hz, 1 H), 3,86 - 4,10 (m, 2 H), 3,36 - 3,50 (m, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 2,81 - 2,99 (m, 1 H), 2,62 - 2,77 (m, 1 H), 2,18 (d, $J=13,48$ Hz, 1 H); MS (APCI+) m/z 307 (M+H-tBu)⁺.

Ejemplo 76B

9-amino-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

- 45 Una botella de presión de 250 mL se cargó con el Ejemplo 76A (2,24 g, 6,18 mmol), tetrahydrofurano (40 mL) y 5% de Pd-C, (húmedo, 0,448 g, 4,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas en atmósfera de H₂ (2,07 bar) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró el filtrado. La purificación del residuo mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (30-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,26 - 9,41 (m, 1 H), 6,77 (d, $J=8,73$ Hz, 1 H), 6,34 (dd, $J=8,53, 2,58$ Hz, 1 H), 6,21 (d, $J=2,38$ Hz, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,77 - 3,98 (m, 2 H), 2,67 - 3,03 (m, 5 H),

50

2,42 - 2,48 (m, 1 H), 1,90 (d, $J=13,09$ Hz, 1 H); MS (APCI+) m/z 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 76C

N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

5 A una solución del Ejemplo 76B (100 mg, 0,301 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de benzoesulfonilo (53,0 mg, 0,301 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 16 horas antes de la concentración sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 9-amino-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo que se disolvió directamente en diclorometano (4 mL). Se añadió HCl (4 M, dioxano, 1 mL). Cuando la reacción se había completa-
10 do según la LC/MS, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,78 (d, $J=7,63$ Hz, 2 H), 7,52 - 7,67 (m, 3 H), 7,00 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H), 6,80 - 6,91 (m, 2 H), 2,80 - 3,57 (m, 8 H), 1,98 - 2,05 (m, 1 H); MS (DCI+) m/z 373 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

9-cloro-7-etil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

15 Ejemplo 77A

9-cloro-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del Ejemplo 51 (980 mg, 3,40 mmol) en diclorometano (30) se añadió trietilamina (0,948, 6,80 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (816 mg, 3,74 mmol). La solución se agitó durante 16 horas antes de la concentración sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (30-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,64 - 9,73 (m, 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 3,84 - 4,01 (m, 2 H), 2,70 - 3,23 (m, 5 H), 2,59 (dd, $J=13,39$, 6,95 Hz, 1 H), 2,04 (d, $J=13,56$ Hz, 1 H); MS (APCI+) m/z 252 (M+H)⁺.

Ejemplo 77B

9-cloro-7-etil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

25 A una solución del Ejemplo 77A (500 mg, 1,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se añadió NaH (65%, 63 mg, 1,70 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de yoduro de etilo (266 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La LC/MS mostró 50% de material de partida restante. Se añadió más NaH (100 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La adición de agua causó la precipitación. El producto precipitado se recogió por filtración, se recogió en diclorometano, se filtró a
30 través de MgSO₄ y se concentró para proporcionar un sólido blanco. Una porción del producto precipitado (40 mg) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió HCl (4 M, dioxano, 1 mL). Cuando la reacción se había completado, de acuerdo con la LC/MS, la purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,42 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,34 (m, 1 H), 7,14 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 3,81 - 4,11 (m, 3 H), 3,43 - 3,63 (m, 1 H), 2,62 - 3,11 (m, 5 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,05 (d, $J=13,22$ Hz, 1 H),
35 1,42 (s, 9 H) 0,98 (t, 3 H); MS (DCI+) m/z 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

9-cloro-7-etil-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

A una solución del Ejemplo 77 (265 mg, 0,947 mmol) en una solución tampón de pH 4 (10 mL, preparada a partir de 48 g de ácido acético y 30,5 g de acetato de sodio en 1 L de metanol) se añadió formaldehído (36%, 158 mg, 1,89 mmol) y MP-cianoborohidruro (1,25 mmol/g, 2,27 g, 2,84 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 horas. antes de eliminar el MP-cianoborohidruro por filtración. El producto filtrado se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,47 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J=8,70$, 2,29 Hz, 1 H), 7,21 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H), 3,95 - 4,09 (m, 1 H), 3,49 - 3,62 (m, 3 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H), 3,24 - 3,37 (m, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 2,88 - 2,94 (m, 3 H), 2,65 (dd, $J=13,73$, 7,32 Hz, 1 H), 2,07 (d, $J=13,73$ Hz, 1 H), 1,01 (t, $J=7,02$ Hz, 3 H); MS (DCI+) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

8-fluoro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 32 por el Ejemplo 77. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 6,90 - 7,09 (m, 2 H) 3,04 - 3,69 (m, 7 H), 2,90 (s, 3 H), 2,73 (dd, $J=13,58$, 7,17 Hz, 1 H), 2,06 (d, $J=13,43$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 250 (M+H)⁺.

Ejemplo 80**9-cloro-7-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 77B, sustituyendo el yoduro de metilo por yoduro de etilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,46 (s, 1 H), 7,32 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 3,33 - 3,48 (m, 3 H), 3,15 - 3,32 (m, 5 H), 2,90 - 3,10 (m, 2 H), 2,67 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H), 2,14 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 266 (M+H)⁺.

Ejemplo 81**9-cloro-7-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina**

A una solución del Ejemplo 80 (390 mg, 1,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió borano (1 *M* en tetrahidrofurano, 4,26 mL, 4,26 mmol). La solución se calentó a 80°C durante 3 horas. De acuerdo con la LC/MS, la reacción no se completó. Se añadió más borano (2 mL, 2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Se añadió metanol (20 mL) y la reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 1 *M* (60 mL). Esta solución se agitó durante 30 minutos antes de que la reacción se neutralizara con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró. El concentrado se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió HCl (4 *M* en dioxano, 1 mL). Cuando la LC/MS mostró que la reacción se había completado, se concentró la solución. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,94 - 6,98 (m, 2 H), 6,84 - 6,87 (m, 1 H), 3,85 - 3,90 (m, 3 H), 3,51 - 3,59 (m, 1 H), 3,29 - 3,38 (m, 2 H), 2,99 - 3,22 (m, 5 H), 2,85 - 2,91 (m, 1 H), 1,66 - 1,83 (m, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 252 (M+H)⁺.

Ejemplo 82**9-cloro-7-etil-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepina**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81, sustituyendo el Ejemplo 78 por el Ejemplo 80. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,93 - 6,99 (m, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 3,88 - 3,97 (m, 3 H), 3,44 - 3,58 (m, 2 H), 3,15 - 3,35 (m, 5 H), 3,05 - 3,16 (m, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,60 - 1,69 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 83**(4aR)-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 83A****3-bencil-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

11,3-Difluoro-2-nitrobenceno (9,15 g, 57,5 mmol) y el Ejemplo 12C (7,14 g, 28,8 mmol), se calentaron en forma pura a 100°C durante 16 horas. Se añadió ácido acético (50 mL) y polvo de hierro (7,14 g, 28,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 horas adicionales antes de la concentración sobre gel de sílice. Las fracciones del producto se recogieron después de la cromatografía de resolución ultrarrápida (0-30% de metanol/diclorometano) y se mezclaron con NaOH (1 *M*, pH>10). El diclorometano se separó y se secó con MgSO₄ para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,22 - 7,37 (m, 5 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 6,87 - 6,98 (m, 2 H), 3,54 (d, *J*=2,71 Hz, 2 H), 2,96 - 3,14 (m, 2 H), 2,70 - 2,87 (m, 2 H), 2,57 (dd, *J*=13,39, 7,29 Hz, 1 H), 2,24 (t, *J*=10,68 Hz, 1 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H), 1,90 (d, *J*=13,56 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 83B**(4aR)-3-bencil-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

La separación quiral del Ejemplo 83A por medio de SFC (Chiralpak® IA, 21 x 250 mm, 5 μm, gradiente de 10-30% de metanol con 0,1% de dietilamina-CO₂ durante más de 15 minutos, a 40 mL/minuto, tiempo de retención = 7,0 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,22 - 7,37 (m, 5 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 6,87 - 6,98 (m, 2 H), 3,54 (d, *J*=2,71 Hz, 2 H), 2,96 - 3,14 (m, 2 H), 2,70 - 2,87 (m, 2 H), 2,57 (dd, *J*=13,39, 7,29 Hz, 1 H), 2,24 (t, *J*=10,68 Hz, 1 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H), 1,90 (d, *J*=13,56 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 83C**(4aR)-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 83B por el Ejemplo 30C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 1 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 2,91 - 3,14 (m, 2 H) 2,68 - 2,82 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 2 H) 1,98 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 84**(4aS)-10-cloro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 41 por el Ejemplo 77. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 7,01 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 3,61 - 3,67 (m, 1 H), 3,47 - 3,56 (m, 2 H), 3,30 - 3,42 (m, 2 H), 3,07 - 3,18 (m, 2 H), 2,87 - 2,93 (m, 3 H), 2,69 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 2,06 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 266 (M+H)⁺

Ejemplo 85**(4aS)-8-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

10 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 83, utilizando la fracción 2 procedente de la separación quiral en 83B (tiempo de retención = 8,2 minutos) en el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 83B por el Ejemplo 30C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 1 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 2,91 - 3,14 (m, 2 H) 2,68 - 2,82 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 2 H) 1,98 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

15 **(4aS)-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

Ejemplo 86A**3-bencil-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83A, sustituyendo 1,2-difluoro-3-nitrobenzoceno por 1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,20 - 7,36 (m, 5 H), 6,88 - 7,05 (m, 2 H), 6,73 - 6,82 (m, 1 H), 3,37 - 3,61 (m, 4 H), 2,91 - 3,10 (m, 1 H), 2,68 - 2,84 (m, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 1,83 - 2,24 (m, 3 H); MS (APCI+) *m/z* 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 86B**(4aS)-3-bencil-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

25 La separación quiral del Ejemplo 86A por medio de SFC (Chiralpak® AS, 21 × 250 mm, 5 μm, gradiente de 10-30% de metanol-CO₂ durante 20 minutos, a 40 mL/minuto, tiempo de retención = 16,5 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,20 - 7,36 (m, 5 H), 6,88 - 7,05 (m, 2 H), 6,73 - 6,82 (m, 1 H), 3,37 - 3,61 (m, 4 H), 2,91 - 3,10 (m, 1 H), 2,68 - 2,84 (m, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 1,83 - 2,24 (m, 3 H); MS (APCI+) *m/z* 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 86C

30 **(4aS)-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

35 A una botella de presión de 50 mL se añadió el Ejemplo 86B (189 mg, 0,581 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (10 mL) y Pd(OH)₂-C, (20% de humedad, 18,90 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas en atmósfera de H₂ (2,07 bar) a 50°C. Después de la concentración, la HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,08 - 7,17 (m, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 6,87 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 3,25 - 3,47 (m, 4 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 2,63 - 2,76 (m, 1 H) 2,00 - 2,17 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 235 (M+H)⁺.

Ejemplo 87**(4aR)-11-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

40 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86, usando la fracción 1 procedente de la separación quiral en el Ejemplo 86B (tiempo de retención = 12,5 minutos). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7,08 - 7,17 (m, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 6,87 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 3,25 - 3,47 (m, 4 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 2,63 - 2,76 (m, 1 H) 2,00 - 2,17 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 235 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

45 **(4aS)-8-fluoro-3-metil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 85 por el Ejemplo 77. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 6,86 - 6,93 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,25 - 3,33 (m, 1 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 2,98 (d, *J*=11,60 Hz, 1 H), 2,80 (d,

$J=11,29$ Hz, 1 H), 2,75 (d, $J=10,68$ Hz, 1 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 2,15 (t, $J=10,83$ Hz, 1 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 1,93 (d, $J=12,82$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 250 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

10-(3-metilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

5 Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 4 (54,0 mg, 0,182 mmol), ácido 3-metilfenilborónico (27,3 mg, 0,301 mmol), FibreCat® 1007 (0,36 mmol/g, 25,3 mg, 9,12 mmol), carbonato de potasio (2 M, 0,506 mL) y etanol (273 μ L). La mezcla de reacción se calentó en un microondas (Biotage Initiator®, máximo 400 vatios) a 120°C durante 15 minutos. El catalizador se eliminó por filtración. Después de la filtración, el compuesto se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65 (s, 1 H), 7,62 (d, $J=7,63$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 3 H), 7,35 (d, $J=7,63$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 3,76 - 3,83 (m, 1 H), 3,51 - 3,62 (m, 4 H), 3,15 - 3,27 (m, 2 H), 2,87 (dd, $J=13,58$, 7,17 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,25 (d, $J=13,43$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

10-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,97 - 8,03 (m, 2 H), 7,70 - 7,77 (m, 2 H), 7,47 (dd, $J=8,09$, 1,98 Hz, 1 H), 7,42 (d, $J=2,14$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,37 - 3,50 (m, 4 H), 3,00 - 3,13 (m, 2 H), 2,73 (dd, $J=13,73$, 7,02 Hz, 1 H), 2,12 (d, $J=12,51$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 362 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 91

10-(3-etilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido 3-etilfenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,30 - 7,38 (m, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,17 (d, $J=7,63$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 3,56 - 3,65 (m, 1 H), 3,32 - 3,44 (m, 4 H), 2,93 - 3,09 (m, 2 H), 2,59 - 2,72 (m, 3 H), 2,06 (d, $J=12,51$ Hz, 1 H), 1,18 (t, $J=7,63$ Hz, 3 H); MS (DCI+) m/z 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

10-(3-isopropilfenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

30 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido 3-isopropilfenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45 - 7,53 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,31 - 7,34 (m, 1 H), 7,26 (d, $J=7,63$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,37 - 3,49 (m, 4 H), 2,93 - 3,13 (m, 3 H), 2,72 (dd, $J=13,43$, 7,02 Hz, 1 H), 2,11 (d, $J=12,51$ Hz, 1 H), 1,26 (d, $J=7,02$ Hz, 6 H); MS (DCI+) m/z 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

35 10-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido 3-trifluorometoxifenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,70 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,56 (t, $J=7,93$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,07 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 4 H), 2,94 - 3,09 (m, 2 H), 2,67 (dd, $J=13,43$, 7,02 Hz, 1 H), 2,07 (d, $J=12,21$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 378 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

10-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

45 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido 3-isopropoxifenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 7,29 - 7,33 (m, 1 H), 7,22 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H), 7,09 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J=8,09$, 2,29 Hz, 1 H), 4,64 - 4,75 (m, 1 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,37 - 3,48 (m, 4 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 2,72 (dd, $J=13,58$, 7,17 Hz, 1 H), 2,11 (d, $J=12,51$ Hz, 1 H), 1,30 (d, $J=5,80$ Hz, 6 H); MS (APCI+) m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

50 10-[3-(benciloxi)fenil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido 3-benciloxifenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,16 - 7,28 (m, 5 H), 7,07 - 7,15 (m, 3 H), 6,93 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 6,85 (dd, *J*=8,09, 1,98 Hz, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 3,44 - 3,54 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 4 H), 2,82 - 2,97 (m, 2 H), 2,55 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 1,94 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

10-(3-isobutoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido 3-isobutoxifenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,24 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,09 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J*=8,24, 1,83 Hz, 1 H), 3,82 (d, *J*=6,41 Hz, 2 H), 3,61 - 3,70 (m, 1 H), 3,36 - 3,50 (m, 4 H), 2,99 - 3,13 (m, 2 H), 2,72 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 2,11 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H), 1,01 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H); MS (DCI+) *m/z* 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)bifenil-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de bifenil-2-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo, seguido de filtración a través de un cartucho de 2 g de carbonato de Si (SiliCyclcle[®]), eluyendo con metanol adicional para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,99 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,60-7,70 (m, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 3 H), 7,21 - 7,33 (m, 3 H), 6,91 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J*=8,54, 2,44 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 3,09 - 3,16 (m, 1 H), 2,73 - 3,01 (m, 3 H), 2,55 - 2,72 (m, 3 H), 2,45 (dd, *J*=13,12, 7,32 Hz, 1 H), 1,90 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

2-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 2-metilbenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo, seguido de filtración a través de un cartucho de 2 g de carbonato de Si (SiliCyclcle[®]), eluyendo con metanol adicional para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,86 (d, *J*=7,02 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J*=7,48 Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 2 H), 6,91 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,81 (dd, *J*=8,70, 2,59 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 1 H), 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 2,77 - 2,85 (m, 2 H), 2,61 - 2,70 (m, 2 H), 2,41 (dd, *J*=13,12, 7,32 Hz, 1 H), 1,87 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

4-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 4-metilbenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo, seguido de filtración a través de un cartucho de 2 g de carbonato de Si (SiliCyclcle[®]), eluyendo con metanol adicional para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,34 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,80 (d, 2 H), 3,07 - 3,14 (m, 1 H), 2,76 - 2,98 (m, 4 H), 2,62 - 2,69 (m, 1 H), 2,55 - 2,62 (m, 1 H), 2,43 (dd, *J*=13,12, 7,32 Hz, 1 H), 1,88 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

3-metil-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 3-metilbenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,01 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 6,82 - 6,91 (m, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 3,30 - 3,39 (m, 2 H), 3,14 - 3,29 (m, 2 H), 2,90 - 3,05 (m, 2 H), 2,56 - 2,60 (m, 1 H), 2,33 - 2,39 (m, 3 H), 2,02 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

3-cloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 3-clorobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,68 - 7,78 (m, 2 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,04 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 6,88 (dd, *J*=8,70, 2,59 Hz, 1 H),

6,84 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 3,48 - 3,56 (m, 1 H), 3,30 - 3,39 (m, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,14 - 3,21 (m, 1 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H), 2,55 - 2,60 (m, 1 H), 2,04 (d, $J=12,82$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

4-cloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

5 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 4-clorobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,78 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,64 (d, $J=8,85$ Hz, 2 H), 7,03 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H), 6,88 (dd, $J=8,54$, 2,75 Hz, 1 H), 6,84 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 3,49 - 3,56 (m, 1 H), 3,31 - 3,39 (m, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,15 - 3,22 (m, 1 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 2,51 - 2,62 (m, 2 H), 2,03 (d, $J=12,82$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 407 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 103

2-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

15 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 2-fluorobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 - 7,86 (m, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 2 H), 7,02 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J=8,70$, 2,59 Hz, 1 H), 6,85 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,29 - 3,38 (m, 2 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,14 - 3,20 (m, 1 H), 2,89 - 3,03 (m, 2 H), 2,50 - 2,56 (m, 2 H), 2,02 (d, $J=12,82$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

3-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

20 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 3-fluorobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,59 - 7,66 (m, 2 H), 7,56 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 1 H), 7,03 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J=8,54$, 2,75 Hz, 1 H), 6,86 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 3,30 - 3,40 (m, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,15 - 3,22 (m, 1 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 2,55 - 2,61 (m, 1 H), 2,03 (d, $J=12,82$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 391 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 105

4-fluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

30 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 4-fluorobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (dd, $J=8,85$, 5,19 Hz, 2 H), 7,39 (t, $J=8,70$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H), 6,88 (dd, $J=8,54$, 2,44 Hz, 1 H), 6,85 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H), 3,31 - 3,40 (m, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 1 H), 3,15 - 3,22 (m, 1 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 2,56 - 2,62 (m, 1 H), 2,04 (d, $J=13,12$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

2-metoxi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

35 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 2-metoxibenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,69 (dd, $J=7,63$, 1,53 Hz, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 1 H), 7,13 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 6,99 (t, $J=7,63$ Hz, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 6,83 - 6,89 (m, 1 H), 6,77 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,40 - 3,48 (m, 1 H), 3,28 (t, $J=10,53$ Hz, 2 H), 3,15 - 3,23 (m, 1 H), 3,06 - 3,12 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,45 (dd, $J=13,58$, 7,17 Hz, 1 H), 1,95 (d, $J=13,12$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 403 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 107

3-metoxi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

45 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 3-metoxibenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, $J=8,09$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,19 (dd, $J=8,24$, 2,44 Hz, 1 H), 7,02 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H), 6,90 (dd, $J=8,85$, 2,44 Hz, 1 H), 6,86 (d, $J=2,14$ Hz, 1 H), 3,77 - 3,80 (m, 3 H), 3,48 - 3,56 (m, 1 H), 3,35 (t, $J=10,37$ Hz, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,14 - 3,21 (m, 1 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 2,55 - 2,59 (m, 1 H), 2,03 (d, $J=13,12$ Hz, 1 H); MS (DCI+) m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 108**4-metoxi-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 4-metoxibenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,72 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H), 7,07 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,83 - 6,92 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 3,34 (t, *J*=10,37 Hz, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,13 - 3,21 (m, 1 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 2,55 - 2,60 (m, 1 H), 2,02 (d, *J*=13,12 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 109***N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)tiofen-2-sulfonamida**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de tiofen-2-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,58 (d, *J*=3,66 Hz, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 7,06 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J*=8,70, 2,59 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 3,49 - 3,57 (m, 1 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 3,17 - 3,23 (m, 1 H), 2,90 - 3,06 (m, 2 H), 2,55 - 2,62 (m, 1 H), 2,04 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 110**8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona****Ejemplo 110A****Ácido 2-(4-bencil-1-(3-cloro-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acético**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12D, sustituyendo 1-cloro-3-fluoro-2-nitrobenceno por 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno. MS (DCI) *m/z* 390,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 110B**Ácido 2-(1-(2-amino-3-clorofenil)-4-bencilpiperazin-2-il)acético**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12E, sustituyendo 110A por 12D. El producto se llevó a la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Ejemplo 110C**3-bencil-8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12F, sustituyendo 110B por 12E. El producto se llevó a la siguiente etapa sin una caracterización adicional. MS (DCI+) *m/z* 342,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 110D**8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo 110C por 30C. En lugar de una purificación mediante HPLC, el material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 10-50% de metanol (2 *M* solución de NH₃) en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,21 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,3, 3,2 Hz, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 252,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 111**10-(fenoximetil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona****Example 111A****10-etil 6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepina-3,10(4*H*)-dicarboxilato de 3-*terc*-butilo**

A una solución del Ejemplo 50 (1,37g, 4,74 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (1,99 mL, 7,11 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,14 g, 7,11 mmol). La solución se aclara a medida que progresa la reacción. Después de completarse la reacción de acuerdo con LC/MS, la solución se concentró. La purificación a través de cromatografía ultrrápida (30-50% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 111B**10-(hidroximetil)-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo**

5 A una solución de LiBH₄ (654 mg, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C, se añadió el Ejemplo 111A (1,17 g, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. Se añadió LiBH₄ adicional (500 mg) y la reacción se agitó durante 2 horas a 60°C, y luego durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (30-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,51 (s, 1 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 6,92 - 6,99 (m, 1 H), 6,86 - 6,92 (m, 1 H), 5,12 (t, 1 H), 4,45 (d, *J*=5,43 Hz, 2 H), 3,82 - 3,99 (m, 2 H), 2,75 - 3,19 (m, 5 H), 2,51 - 2,58 (m, 1 H), 1,91 - 2,03 (m, 1 H), 1,38 - 1,47 (m, 9 H); MS (APCI+) *m/z* 248 (M+H-Boc)⁺.

Ejemplo 111C**10-(fenoximetil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

15 A una solución del Ejemplo 111B (200 mg, 0,576 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió fenol (54,2 mg, 0,576 mmol), PS-trifenilfosfina (576 mg, 1,727 mmol) y (Z)-diazen-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (199 mg, 0,864 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas antes de que los sólidos se separaran por filtración. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,18 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,00 - 7,04 (m, 3 H), 6,97 (t, *J*=7,32 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,58 - 3,64 (m, 1 H), 3,26 - 3,42 (m, 4 H), 2,97 - 3,09 (m, 2 H), 2,67 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H), 2,07 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 112**9-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 112A****3-bencil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83A, sustituyendo 1-fluoro-2-nitrobenceno por 1,3-difluoro-2-nitrobenceno. El compuesto del título se llevó directamente al Ejemplo 112B.

Ejemplo 112B**3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

30 A una solución del Ejemplo 112A (1,30 g, 4,23 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (0,828, 4,65 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas. La solución de la reacción se concentró, después se repartió entre NaOH (1 M) y diclorometano. La capa de diclorometano se separó y se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (30-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,22 - 7,38 (m, 6 H), 7,07 (d, *J*=2,37 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J*=8,81 Hz, 1 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 3,05 - 3,17 (m, 1 H), 2,91 - 3,01 (m, 1 H), 2,71 - 2,86 (m, 2 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,05 - 2,25 (m, 2 H), 1,90 (d, *J*=13,22 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 386, 388 (M+H)⁺.

Ejemplo 112C**9-(fenilsulfonil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

40 Dos viales de microondas fueron cargados cada uno con el Ejemplo 112B (200 mg, 0,518 mmol), ácido bencenosulfónico (81 mg, 0,57 mmol), CuI (434, 2,28 mmol) y dimetilsulfóxido (3 mL) en atmósfera de N₂. Los viales se calentaron en un microondas (Biotage Initiator[®], máximo 400 vatios) a 150°C durante 20 minutos. Las dos mezclas de reacción se combinaron. A la mezcla de reacción se añadió amoniaco (7 N, metanol, 2 mL). Después, la solución se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró sobre gel de sílice. El producto intermedio se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (40-100% de acetato de etilo/hexanos). Al producto intermedio se añadió trifluoroetanol (20 mL) y Pd(OH)₂-C (20%, húmedo 23,20 mg, 0,165 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas en atmósfera de H₂ (2,07 bar) a 50°C. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 - 7,93 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 7,59 (t, *J*=7,48 Hz, 2 H), 7,50 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 3,28 - 3,40 (m, 4 H), 2,90 - 3,04 (m, 2 H), 2,68 (dd, *J*=13,88, 6,56 Hz, 1 H), 2,08 (d, *J*=113,73 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 358 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 113**10-[(2-fluorofenoxi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111, sustituyendo 2-fluorofenol por fenol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,19 - 7,30 (m, 3 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,01 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 3,11 - 3,27 (m, 4 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H), 2,63 (dd, *J*=13,43, 7,32 Hz, 1 H), 2,03 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 114**10-[(3-fluorofenoxi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-6(7H)-ona**

10 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111, sustituyendo 3-fluorofenol por fenol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 (c, *J*=8,04 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,13 (dd, *J*=7,93, 1,53 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 6,84 - 6,93 (m, 2 H), 6,75 - 6,82 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,35 - 3,43 (m, 1 H), 3,06 - 3,23 (m, 4 H), 2,79 - 2,90 (m, 2 H), 2,60 (dd, *J*= 13,27, 7,17 Hz, 1 H), 2,01 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 115**15 10-[(4-fluorofenoxi)metil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111, sustituyendo 4-fluorofenol por fenol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 3 H), 6,97 - 7,06 (m, 3 H), 5,03 (s, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 1 H), 3,10 - 3,26 (m, 4 H), 2,89 (t, *J*=11,75 Hz, 2 H), 2,61 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 2,02 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 342 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 116**(4aS)-10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 116A****3-bencil-10-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83A, sustituyendo 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno por 1,3-difluoro-2-nitrobenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,55 (s, 1 H), 7,23 - 7,37 (m, 5 H), 7,12 - 7,19 (m, 2 H), 6,86 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,27 - 3,38 (m, 1 H), 3,07 - 3,20 (m, 1 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 2,70 - 2,86 (m, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,03 - 2,27 (m, 2 H), 1,90 (d, *J*=13,56 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 286,288 (M+H)⁺.

Ejemplo 116B**30 (4aS)-3-bencil-10-bromo-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

La separación quiral de 116A a través de SFC (Chiralpak® IA, 21 x 250 mm, 5 μm, gradiente de 20-50% de metanol-CO₂ durante más de 20 minutos a 40 mL/minuto, tiempo de retención = 16,0 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,55 (s, 1 H), 7,23 - 7,37 (m, 5 H), 7,12 - 7,19 (m, 2 H), 6,86 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,27 - 3,38 (m, 1 H), 3,07 - 3,20 (m, 1 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 2,70 - 2,86 (m, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,03 - 2,27 (m, 2 H), 1,90 (d, *J*=13,56 Hz, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 286, 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 116C**(4aS)-10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

40 (4aS)-3-Bencil-10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 89, sustituyendo el ácido 2-fluorofenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico y el Ejemplo 116B por el Ejemplo 4. El producto intermedio (4aS)-3-bencil-10-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona se purificó por HPLC, y se sometió a eliminación de bencilo en etanol (20 mL) con Pd(OH)₂-C (20%, 1 húmedo, 76 mg, 1,250 mmol) que se agitó durante 2 horas en atmósfera de H₂ (2,07 bar) a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 4 H), 7,07 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 1 H), 3,31 - 3,40 (m, 4 H), 2,95 - 3,07 (m, 2 H), 2,70 (dd, *J*=13,58, 7,17 Hz, 1 H), 2,07 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 117**(4aS)-10-(3-isopropoxifenil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 116C, sustituyendo el ácido 3-isopropoxifenilborónico por ácido 2-fluorofenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,38 (t, *J*=7,78 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 6,93 (dd, *J*=8,24, 2,44 Hz, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 1 H), 3,61 - 3,68 (m, 1 H), 3,36 - 3,47 (m, 4 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 2,72 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 2,10 (d, *J*=12,82 Hz, 1 H), 1,30 (d, *J*=6,10 Hz, 6 H); MS (APCI+) *m/z* 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

(4a*S*)-10-[2-(2-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 2-(2-fluorofenil)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,98 (a, 2H), 7,42 (td, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,58 (m, 2H), 4,29 - 4,08 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,41 - 3,18 (m, 4H), 3,11 - 2,89 (m, 4H), 2,61 (dd, *J* = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,00 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H).

Ejemplo 119

2,6-dicloro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 2,6-diclorobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅/D₂O) δ ppm 2,43 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 1,92 (dd, *J*=13,28, 7,17 Hz, 1 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H), 1,53 - 1,41 (m, 1 H), 1,07 - 0,93 (m, 3 H), 0,86 (d, *J*=10,68 Hz, 1 H), 0,77 - 0,68 (m, 1 H), 2,35 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 2,56 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 2,74 - 2,79 (m, 3 H), 2,88 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)-3-(trifluorometoxi)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 3-trifluorometoxibenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅/D₂O) δ ppm 2,31 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 2,84 (dd, *J*=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,12 - 3,32 (m, 2 H), 3,64 - 3,78 (m, 3 H), 3,86 (d, *J*=10,99 Hz, 1 H), 3,97 - 4,07 (m, 1 H), 7,03 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J*=8,70, 2,59 Hz, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 8,01 - 8,10 (m, 2 H), 11,36 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

4-ciano-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 4-cianobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. MS (ESI+) *m/z* 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

3-ciano-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 3-cianobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. MS (ESI+) *m/z* 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

2,6-difluoro-*N*-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)benzosulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 2,6-difluorobenzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, piridina-*d*₅/D₂O) δ ppm 2,26 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H), 2,79 (dd, *J*=13,43, 7,32 Hz, 1 H), 3,06 - 3,11 (m, 1 H), 3,16 - 3,30 (m, 1 H), 3,60 - 3,73 (m, 3 H), 3,83 (d, *J*=10,68 Hz, 1 H), 3,94 - 4,04 (m, 1 H), 6,95 - 7,09 (m, 3 H), 7,36 - 7,47 (m, 2 H), 7,64 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 11,43 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-9-il)naftalen-1-sulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de naftalen-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. ¹H RMN (500 MHz,

piridina-d₅D₂O) δ ppm 2,21 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,69 (dd, J=13,28, 7,17 Hz, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,13 - 3,26 (m, 1 H), 3,57-3,60 (m, 1 H), 3,63 - 3,71 (m, 2 H), 3,76 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 6,86 (d, J=8,85 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J=8,70, 2,59 Hz, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 2 H), 7,54 - 7,57 (m, 1 H), 7,59-7,63 (m, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 8,01 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J=7,32, 1,22 Hz, 1 H), 9,29 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

2,5-dimetil-N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 2,5-dimetilfenil-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, piridina-d₅D₂O) δ ppm 2,06 (s, 3 H), 2,24 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,75 (dd, J=13,28, 7,17 Hz, 1 H), 2,84 (s, 3 H), 3,00 - 3,09 (m, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 3,62 - 3,68 (m, 3 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,87 - 3,95 (m, 1 H), 6,96 (d, J=8,54 Hz, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 7,34 (dd, J=8,54, 2,75 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 11,32 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 401(M+H)⁺.

Ejemplo 126

N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)-2-(trifluorometil)benzoesulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 2-trifluorometilfenil-1-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, piridina-d₅D₂O) δ ppm 2,27 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,79 (dd, J=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,08 - 3,17 (m, 1 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,63 - 3,78 (m, 3 H), 3,85 (d, J=10,68 Hz, 1 H), 3,96 - 4,07 (m, 1 H), 7,01 (d, J=8,85 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 7,55 - 7,58 (m, 2 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H), 8,45 - 8,54 (m, 1 H), 11,35 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

5-cloro-N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)tiofen-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, piridina-d₅D₂O) δ ppm 2,32 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,88 (dd, J=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,14 - 3,33 (m, 2 H), 3,65 - 3,80 (m, 3 H), 3,87 (d, J=10,38 Hz, 1 H), 3,95 - 4,10 (m, 1 H), 6,89 - 6,94 (m, 1 H), 7,08 (d, J=8,54 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J=8,70, 2,59 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 11,41 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 128

N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)naftalen-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de naftalen-2-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, piridina-d₅D₂O) δ ppm 2,24 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,77 (dd, J=13,28, 7,17 Hz, 1 H), 3,02 - 3,12 (m, 1 H), 3,15 - 3,29 (m, 1 H), 3,61 - 3,70 (m, 3 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 6,96 (d, J=8,54 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 2 H), 7,85 (t, J=7,78 Hz, 2 H), 7,94 (d, J=8,85 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=8,55, 1,83 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 11,32 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 423(M+H)⁺.

Ejemplo 129

3,5-dimetil-N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)benzoesulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 3,5-dimetilfenil-2-sulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹RMN (500 MHz, piridina-d₅D₂O) δ ppm 2,06 - 2,10 (m, 6 H), 2,27 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,79 (dd, J=13,43, 7,32 Hz, 1H), 3,04 - 3,12 (m, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 1 H), 3,62 - 3,72 (m, 3 H), 3,82 (d, J=10,38 Hz, 1 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 2 H), 7,39 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1 H), 7,55 - 7,58 (m, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 11,34 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

N-(6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-9-il)-2-(trifluorometoxi)benzoesulfonamida

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76C, sustituyendo el cloruro de 2-(trifluorometoxi)benzoesulfonilo por cloruro de benzoesulfonilo. ¹H RMN (500 MHz, piridina-d₅D₂O) δ ppm 2,27 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,78 (dd, J=13,43, 7,02 Hz, 1 H), 3,06 - 3,14 (m, 1 H), 3,17 - 3,29 (m, 1 H), 3,63 - 3,77 (m, 3 H), 3,84 (d, J=10,68 Hz, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 1 H), 7,00 (d, J=8,54 Hz, 1 H), 7,25 - 7,37 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 3 H), 8,29 (dd, J=7,93, 1,83 Hz, 1 H), 11,36 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 131**(4aS)-10-(ditluorometoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 131A****4-(ditluorometoxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno**

5 *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se añadió a 3-fluoro-4-nitrofenol (1,01 g, 6,43 mmol) y carbonato de potasio (5,33 g, 38,6 mmol) en un reactor de acero inoxidable de 50 mL. El recipiente se purgó brevemente con CF₂HCl, se enfrió con hielo seco y se transfirió luego clorodifluorometano (3,34 g, 38,6 mmol) al reactor a través de un tubo de polipropileno. La mezcla se agitó a 85°C durante 2 horas. La mezcla sobrenadante se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-40% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,28 (t, *J*=9,16 Hz, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,50 (t, *J*=72,39 Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H)

Ejemplo 131B**[(2S)-4-bencilpiperazin-2-il]acetato de metilo**

15 A una solución del Ejemplo 12C (63 g, 254 mmol) en etanol (200 mL) se añadió lentamente una solución de ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)succínico (45,5 g, 127 mmol en 400 mL de etanol). La solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar una sal 2:1 de amina:ácido succínico (74,4 g). La sal se recristalizó en 4-5 volúmenes de 5% de agua/etanol y se recogió por filtración. Este procedimiento de recristalización se repitió hasta que se obtuvo la pureza quiral apropiada (29,9 g de sal, >95% de e.e.). La sal se recogió en 300 mL de diclorometano y se lavó con 3 x 200 mL de solución acuosa de NaOH 1 M. Después, la capa orgánica se lavó con 400 mL de salmuera, se filtró a través de MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 - 7,20 (m, 5H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (c, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,96 (cd, *J* = 2,7 Hz, 6,9 Hz, 1H), 2,78 (dt, *J* = 2,9 Hz, 11,9 Hz, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 3,2 Hz, 6,7 Hz, 2H), 1,92 (td, *J* = 2,8 Hz, 10,6 Hz, 1H), 1,68 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 249,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 131C**(4aS)-3-bencil-10-(difluorometoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83A, sustituyendo el Ejemplo 131A por 1,3-difluoro-2-nitrobenceno y el Ejemplo 131B por el Ejemplo 12C. El compuesto del título se llevó directamente a la etapa 131D.

Ejemplo 131D**(4aS)-10-(difluorometoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12G, sustituyendo el Ejemplo 131C por el Ejemplo 12F. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,05 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J*=74,15 Hz, 1 H), 6,89 - 6,95 (m, 2 H), 3,60 - 3,68 (m, 1 H), 3,29 - 3,43 (m, 4 H), 2,97 - 3,10 (m, 2 H), 2,68 (dd, *J*=13,73, 7,02 Hz, 1 H), 2,09 (d, *J*=14,95 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 132**(4aS)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 169 por el Ejemplo 77. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,87 - 7,07 (m, 3 H), 6,76 - 6,85 (m, 1 H), 4,45 (t, *J*=10,17 Hz, 1 H), 4,02 - 4,15 (m, 1 H), 3,52 (d, *J*=11,53 Hz, 1 H), 3,22 (d, 6 H), 2,87 (s, 3 H), 1,97 - 2,16 (m, 1 H), 1,65 - 1,83 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 219 (M+H)⁺.

Ejemplo 133**(4aS)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 133A****(S)-1-bencil-3-(2-(2-bromo-5-metilfenoxi)etil)piperazina**

A una solución de (S)-2-(4-bencilpiperazin-2-il)etanol (150 mg, 0,681 mmol) y 1-bromo-2-fluoro-4-metil-benceno (167 mg, 885 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 mL) se añadió *tert*-butóxido sódico (164 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente antes de la adición de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de reso-

lución ultrarrápida (0-30% de metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,40 (d, *J*=7,80 Hz, 1 H), 7,18 - 7,35 (m, 5 H), 6,92 (d, *J*=1,36 Hz, 1 H), 6,65 - 6,73 (m, 1 H), 4,08 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 2 H), 2,55 - 2,89 (m, 6 H), 1,87 - 1,99 (m, 1 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 389, 391 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 133B

(4a*S*)-3-bencil-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 133A (214 mg, 0,550 mmol), 2'-(di-*tert*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (18,7 mg, 0,055 mmol), tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (25,2 mg, 0,025 mmol), *tert*-butóxido sódico (68,4 mg, 0,715 mmol) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se calentó en un microondas (Biotage Initiator[®], máximo 400 vatios) a 120°C durante 30 minutos. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,22 - 7,36 (m, 5 H), 6,82 (d, *J*=8,14 Hz, 1 H), 6,66 - 6,71 (m, 1 H), 6,56 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 4,29 - 4,41 (m, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 2,96 - 3,14 (m, 3 H), 2,62-2,73 (m, 1 H), 2,52 - 2,56 (m, 1 H), 2,18 - 2,37 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,84 - 1,98 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 309 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 133C

(4a*S*)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

A una solución del Ejemplo 133B (53 mg, 0,172 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 mL) se añadió Pd(OH)₂-C (20%, húmedo, 10,60 mg, 0,075 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas en atmósfera de H₂ (2,07 bar) a 50°C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,82 - 6,91 (m, 1 H), 6,71 - 6,80 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,33-4,47 (m, 1 H), 4,00 - 4,13 (m, 1 H), 2,94 - 3,38 (m, 7 H), 2,18 (s, 3 H), 1,95 - 2,10 (m, 1 H), 1,79 - 1,92 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 219 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

(4a*S*)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno por bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,90 (d, *J*=8,73 Hz, 1 H), 6,54 (dd, *J*=8,72, 3,17 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H), 4,39 - 4,59 (m, 1 H), 4,01 - 4,12 (m, 1 H), 3,63 - 3,70 (m, 3 H), 3,26 - 3,39 (m, 1 H), 2,94 - 3,24 (m, 6 H), 1,96 - 2,13 (m, 1 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 135 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 135

(4a*S*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepin-9-amina

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-4-nitrobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,02 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 6,83 (dd, *J*=8,39, 2,59 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 4,38 - 4,55 (m, 1 H), 4,03 - 4,20 (m, 1 H), 2,97 - 3,40 (m, 7 H), 1,98 - 2,15 (m, 1 H), 1,83 - 1,95 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

(4a*S*)-9-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 2,4-difluoro-bromobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,01 (dd, *J*=8,85, 6,10 Hz, 1 H), 6,74 - 6,85 (m, 1 H), 6,67 (dd, *J*=9,76, 3,05 Hz, 1 H), 4,43 - 4,57 (m, 1 H), 4,04 - 4,16 (m, 1 H), 3,00 - 3,30 (m, 7 H), 2,01 - 2,14 (m, 1 H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 223 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

45 (4a*S*)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 5-metil-2-fluoro-bromobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,77 - 6,81 (m, 1 H), 6,67 - 6,73 (m, 2 H), 4,23 - 4,38 (m, 1 H), 3,98 - 4,10 (m, 1 H), 2,92 - 3,36 (m, 7 H), 2,17 - 2,24 (m, 3 H), 1,93 - 2,09 (m, 1 H), 1,78 - 1,92 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 219 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 138

(4aS)-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**Ejemplo 138A****(4aS)-3-bencil-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

- 5 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133A, sustituyendo 3-cloro-2-fluoro-bromobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno seguido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 133B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 (dd, *J*=8,14, 1,36 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J*=8,14, 1,70 Hz, 1 H), 7,20 - 7,32 (m, 5 H), 7,08 (t, *J*=7,97 Hz, 1 H), 3,97 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 2 H), 2,55 - 2,94 (m, 6 H), 1,90 - 2,03 (m, 1 H), 1,63 - 1,83 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 408, 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 138B10 **(4aS)-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 138A por el Ejemplo 30C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 6,93 - 7,00 (m, 2 H), 4,31 - 4,46 (m, 1 H), 4,11 - 4,24 (m, 1 H), 2,97 - 3,44 (m, 7 H), 1,83 - 2,12 (m, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 239 (M+H)⁺.

15 Preparación Alternativa del Ejemplo 138

(4a,S)-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

- 20 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 236 sustituyendo 2-bromo-6-clorofenol por 2,6-dibromofenol y purificando a través de HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 2 H), 4,35 - 4,44 (m, 1 H), 4,14 - 4,22 (m, 1 H), 2,97 - 3,41 (m, 7 H), 1,97-2,10 (m, 1 H), 1,85 - 1,95 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 239 (M+H)⁺.

A-1256402.2 Ejemplo 139**(4aS)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 2,3-difluoro-bromobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,78 - 7,00 (m, 3 H), 4,34 - 4,47 (m, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 2,98 - 3,42 (m, 7 H), 1,87 - 2,16 (m, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 223 (M+H)⁺.

Preparación Alternativa del Ejemplo 139**(4aS)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

- 30 El compuesto del título se preparó como la sal HCl de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 226 sustituyendo 2-bromo-6-fluorofenol con 2-bromo-6-metilfenol y disolviendo el producto en diclorometano (3 mL), que se trató con HCl (dioxano 4 M, 1,5 mL), se agitó durante 1 hora y se concentró.

Ejemplo 140**(4aS)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 140A****(4aS)-3-bencil-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133A, sustituyendo 5-cloro-2-fluoro-bromobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno seguido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 133B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,21 - 7,36 (m, 5 H), 6,94 (d, *J*=2,37 Hz, 1 H), 6,81 - 6,87 (m, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,26-4,36 (m, 1 H), 3,98 - 4,14 (m, 1 H), 3,50 - 3,54 (m, 2 H), 3,04 - 3,22 (m, 3 H), 2,61 - 2,70 (m, 1 H), 2,51 - 2,57 (m, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 1,88 - 1,98 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 328 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 140B****(4aS)-10-cloro-2,3,4,4a,S,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

- 45 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 140A por el Ejemplo 30C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,04 (d, *J*=2,37 Hz, 1 H), 6,88 - 6,99 (m, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 4,29 - 4,42 (m, 1 H), 4,03 - 4,15 (m, 1 H), 2,96 - 3,41 (m, 7 H), 1,81 - 2,14 (m, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 239 (M+H)⁺.

Ejemplo 141**10-[(E)-2-(2-fluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, sustituyendo el ácido (E)-2-fluoroestirilborónico por (E)-2-(3-cloroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,79 (s, 1H), 9,12 - 8,82 (m, 2H), 7,77 (t, J=7,8, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 7H), 6,98 (d, J=8,4, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 4H), 3,14 - 2,94 (m, 2H), 2,68 (dd, J=13,5, 7,0, 1H), 2,08 (d, J=13,5, 1H); MS (DCI+) *m/z* 338,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 142**10-[(E)-2-[2-(trifluorometil)fenil]vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, sustituyendo el ácido (E)-2-(Mfluorometil)estirilborónico por (E)-2-(3-cloroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,81 (s, 1H), 9,01 (a, 1H), 8,90 (a, 1H), 7,96 (d, J=8,0, 1H), 7,75 (d, J=7,9, 1H), 7,71 (t, J=7,7, 1H), 7,50 (t, J=7,7, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 4H), 7,02 (d, J=8,1, 1H), 3,61 (dd, J=10,7, 7,0, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 3H), 3,30 - 2,95 (m, 3H), 2,69 (dd, J=13,5, 7,0, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H); MS (DCI+) *m/z* 388,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 143**10-[(E)-2-(3,5-difluorofenil)vinil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, sustituyendo (E)-2-(3,5-difluoroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por (E)-2-(3-cloroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,80 (s, 1H), 9,04 - 8,95 (a, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,1, 1H), 3,59 (dd, J=10,9, 6,9, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 4H), 3,14 - 2,95 (m, 2H), 2,68 (dd, J=13,5, 7,0, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H); MS (DCI+) *m/z* 356,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

10-[2-(2-fluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

Ejemplo 144A**10-[(E)-2-(2-fluorofenil)vinil]-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el Ejemplo 4B por el Ejemplo 4 y sustituyendo el ácido (E)-2-fluoroestirilborónico por ácido fenilborónico. El material crudo obtenido de este modo se llevó a la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Ejemplo 144B**10-[2-(2-fluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 29B, sustituyendo el Ejemplo 144A por el Ejemplo 29A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,61 (s, 1H), 9,11 - 8,94 (a, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,97 - 6,85 (m, 3H), 4,17 - 3,94 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,31-3,14 (m, 2H), 3,09 - 2,89 (m, 4H), 2,66 - 2,52 (m, 1H), 2,06 -1,99 (d, J =13 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 340,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

10-[2-(3-fluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

Ejemplo 145A**10-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el Ejemplo 4B por el Ejemplo 4 y sustituyendo el ácido (E)-3-fluoroestirilborónico por ácido fenilborónico. El material crudo obtenido de este modo se llevó a la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Ejemplo 145B**10-[2-(3-fluorofenil)etil]-1,2,3,4,4s,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 29B, sustituyendo el Ejemplo 145A por el Ejemplo 29A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,61 (s, 1H), 9,17 - 8,93 (a, 2H), 7,31 (dd, J = 14,3, 7,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 10,9,4,3 Hz, 2H), 7,00 (td, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 11,5,3,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,37 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,22 (dd, J = 28,3, 11,7 Hz, 2H), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 4H), 2,60 (dd, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 13,5 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 340,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 146**10** **10-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 146A****6-oxo-10-{(E)-2-[2-(trifluorometil)fenil]vinil}-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el Ejemplo 4B por el Ejemplo 4 y sustituyendo el ácido (E)-2-(trifluorometil)estirilborónico por ácido fenilborónico. El material crudo obtenido de este modo se llevó a la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Ejemplo 146B**10** **10-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

20 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 29B, sustituyendo el Ejemplo 146A por el Ejemplo 29A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,63 (s, 1H), 9,10 - 8,90 (a, 2H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 3,59 - 3,15 (m, 5H), 3,08 - 2,93 (m, 4H), 2,95 - 2,75 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 390,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 147**25** **10-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 147A****10-[(E)-2-(3,5-difluorofenil)vinil]-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo el Ejemplo 4B por el Ejemplo 4 y sustituyendo (E)-2-(3,5-difluoroetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por ácido fenilborónico. El material crudo obtenido de este modo se llevó a la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Ejemplo 147B**10** **10-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

35 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 29B, sustituyendo el Ejemplo 147B por el Ejemplo 29A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,61 (s, 1H), 9,13 - 8,82 (a, 2H), 7,10 - 6,83 (m, 6H), 3,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,25 (dt, J = 24,0, 6,5 Hz, 2H), 3,11 - 2,80 (m, 6H), 2,60 (dd, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 13,5 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 358,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 148**(4aS)-8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****40** **Ejemplo 148A****(4aS)-3-bencil-8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

La separación quiral del Ejemplo 110C a través de SFC (Chiralpak[®] AD-H, 21x250 mm, 5 μm, gradiente de 10-50% de metanol con 0,1% de dietilamina-CO₂ durante más de 20 minutos a 40 mL/minuto, tiempo de retención = 16,2 minutos) proporcionó el compuesto del título. El compuesto del título se llevó directamente al Ejemplo 148B.

45

Ejemplo 148B**(4aS)-8-cloro-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 148A por el Ejemplo 30C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,21 - 7,31 (m, 2 H), 7,13 - 7,21 (m, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,24 - 3,45 (m, 4 H), 2,96 - 3,07 (m, 2 H), 2,64 (dd, *J*=113,58, 7,17 Hz, 1 H), 2,08 (d, *J*=13,43 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 252 (M+H)⁺.

Ejemplo 149**10-(benciloxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 149A****10 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenzo**

Se añadió (bromometil)benceno (10,9 g, 63,7 mmol) y 3-fluoro-4-nitrofenol (10 g, 63,7 mmol) a 150 mL de acetona, seguido de carbonato de potasio (8,8 g, 63,7 mmol) y yoduro de sodio (9,54 g, 63,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante una noche. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El material crudo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI+) *m/z* 264,9 (M+NH₄)⁺.

15 Ejemplo 149B**2-(4-bencil-1-(5-(benciloxi)-2-nitrofenil)piperazin-2-il)acetato de metilo**

El Ejemplo 149A (10 g, 40 mmol) y el Ejemplo 12C (11,6 g, 47 mmol) en acetonitrilo 100 mL en presencia de carbonato de potasio (11 g, 81 mmol), se calentaron a 60°C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-60% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 476,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 149C**3-bencil-10-(benciloxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24B, sustituyendo el Ejemplo 149B por el Ejemplo 24A. MS (ESI+) *m/z* 414,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 149D**10-hidroxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12G, sustituyendo el Ejemplo 149C por el Ejemplo 12F. El material crudo obtenido de este modo se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

30 Ejemplo 149E**10-hidroxi-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo**

El Ejemplo 149D (60 mg, 0,26 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (61,8 mg, 0,28 mmol) en agua (0,5 mL) se agitaron a 30°C durante 2 horas. A continuación, el producto precipitado se aisló por centrifugación. El sólido aislado se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,25 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H).

Ejemplo 149F**10-(benciloxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El Ejemplo 149E (25 mg, 0,075 mmol) y (bromometil)benceno (14 mg, 0,082 mmol) se disolvieron en 1 mL de acetona. A esta mezcla, se añadió carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol) y yoduro de sodio (11 mg, 0,075 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante una noche. El material crudo se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida. Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,3 mL) al material obtenido de este modo y se calentó a 50°C hasta la finalización de la reacción. El sólido obtenido de este modo se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,50 (s, 1H), 9,28 - 9,22 (a, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 5H), 6,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 2H), 5,09 (s a, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 4H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 2,62 (dd, *J* = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,05 - 1,98 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H).

Ejemplo 150**7,7a,8,9,10,11-hexahidropirazino[1,2-*d*]pirido[3,2-*b*][1,4]diazepin-6(5*H*)-ona****Ejemplo 150A****2-(4-bencil-1-(3-nitropiridin-2-il)piperazin-2-il)acetato de metilo**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 149B, sustituyendo 2-fluoro-3-nitropiridina por 149A. MS (DCI) *m/z* 371,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 150B**Ácido 2-(1-(2-amino-3-clorofenil)4-bencilpiperazin-2-il)acético**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12E, sustituyendo el Ejemplo 150A por el Ejemplo 12D. El producto se llevó a la siguiente etapa sin una caracterización adicional.

Ejemplo 150C**Ácido 2-(1-(3-aminopiridin-2-il)-4-bencilpiperazin-2-il)acético**

- 15 Al Ejemplo 150B (6,41 g, 18,83 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) y metanol (40 mL) se añadió hidrato de LiOH (1,185 g, 28,2 mmol) y agua (10 mL). La mezcla se agitó a 50°C hasta la finalización de la reacción. Después, la mezcla se concentró y se añadieron 7 mL de HCl 4 *M* en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se evaporó el disolvente. El material obtenido de este modo se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 150D**9-bencil-7,7a,8,9,10,11-hexahidropirazino[1,2-*d*]pirido[3,2-*b*][1,4]diazepin-6(5*H*)-ona**

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12F, sustituyendo el Ejemplo 150C por el Ejemplo 12E para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI⁺) *m/z* 309,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 150E**7,7a,8,9,10,11-hexahidropirazino[1,2-*d*]pirido[3,2-*b*][1,4]diazepin-6(5*H*)-ona**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12G, sustituyendo el Ejemplo 150C por el Ejemplo 12F. El material crudo se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 10-50% de metanol (2 *M* solución de NH₃) en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,57 (s a, 1H), 8,05 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,85 - 2,53 (m, 6H), 2,07 (ddd, J = 13,3, 3,6, 1,4 Hz, 1H); MS (DCI⁺) *m/z* 309,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 151**7-metil-10-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona****Ejemplo 151A****6-oxo-10-(2-feniletíl)-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-3(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

- 35 El Ejemplo 29A (110 mg, 0,29 mmol) en metanol (11 mL) se añadió a 5% de Pd-C, húmedo (22 mg) en un tubo de presión de 100 mL y se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno (2,07 bar) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El material se usó en la siguiente etapa sin una caracterización adicional.

Ejemplo 151B**7-metil-10-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7*H*)-ona**

- 40 El compuesto del título se preparó como la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 77B, sustituyendo el Ejemplo 151A por el Ejemplo 77A y sustituyendo el yodometano por yoduro de etilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,13 (a, 2H), 7,39 - 6,96 (m, 4H), 6,97 (d, J = 1,7 Hz, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,45 - 3,32 (m, 3H), 3,30-3,12 (m, 4H), 3,11 - 2,80 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H); MS (DCI⁺) *m/z* 336,1 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 152**10-[2-(3-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(H)-ona**

El Ejemplo 149E (20 mg, 0,06 mmol) y 2-(3-fluorofenil)etanol (9,3 mg, 0,066 mmol) se disolvieron en 1 mL de tetrahidrofurano. A esto se añadió PS-trifenilfosfina (58 mg, 0,18 mmol, 3,1 mmol/g) seguida por azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (20,9 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-50% de acetato de etilo en hexano). Al material obtenido de este modo, se añadieron 0,5 mL de HCl 4 M en dioxano. La reacción se agitó a 50°C hasta su finalización. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,44 (a, 1H), 9,07 (a, 2H), 7,36 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (td, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,54 (m, 2H), 4,26-4,08 (m, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,11 - 2,85 (m, 4H), 2,60 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 13,5 Hz, 1H).

Ejemplo 153**10-[(1R)-1-feniletoti]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (S)-1-feniletanol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,45 - 9,40 (a, 1H), 9,22 - 9,07 (a, 2H), 7,41 (s a, 2H), 7,35 (td, J = 7,6, 2,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 5,53 - 5,44 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,10-2,86 (m, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,54 (dd, J = 6,3, 3,7 Hz, 3H).

Ejemplo 154**20 10-[(1S)-1-feniletoti]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (R)-1-feniletanol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,42 (s, 1H), 9,05 - 8,99 (a, 2H), 7,45 - 7,21 (m, 5H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 5,48 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,32 - 2,95 (m, 6H), 2,60 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,54 (dd, J = 6,3, 2,3 Hz, 3H).

Ejemplo 155**10-[(2-fluorobencil)oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (2-fluorofenil)metanol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,50 (s, 1H), 9,00 - 8,94 (a, 2H), 7,56 (a, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 5,12 (s a, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 3H), 3,21 - 2,91 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H).

Ejemplo 156**10-[(3-fluorobencil)oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (3-fluorofenil)metanol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,49 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 3H), 3,12 - 2,91 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,02 (d, J = 13,0 Hz, 1H).

Ejemplo 157**10-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (2-(trifluorometil)fenil)metanol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,98 (a, 2H), 7,85 - 7,67 (m, 3H), 7,62 - 7,49 (m, 1H), 6,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 6H), 3,38 - 3,19 (m, 27H), 3,11 - 2,87 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,02 (d, J = 13,1 Hz, 1H).

Ejemplo 158**45 10-(2-feniletoti)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 2-feniletanol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,92 (a, 2H), 7,37 - 7,21 (m, 5H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,19 (td, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,61 (dd, J = 13,3, 7,1 Hz, 1H), 2,05-1,96 (d, J = 13 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 338,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 159**10-[(2R)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (S)-1-fenilpropan-2-ol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,98 (s a, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 4H), 3,06 - 2,90 (m, 3H), 2,83 (dt, J = 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,21 (dd, J = 6,0, 2,5 Hz, 3H).

Ejemplo 160**10-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (R)-1-fenilpropan-2-ol por 2-(3-fluorofenil)etanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,98 (s a, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 3,57 (m, 3H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 3,06-2,90 (m, 3H), 2,83 (dt, J = 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,21 (dd, J = 6,0, 2,5 Hz, 3H).

Ejemplo 161**10-[(1R)-1-(2-fluorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (S)-1-(2-fluorofenil)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 7,52 - 7,14 (m, 4H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,59 - 6,49 (m, 1H), 5,68 (dd, J = 6,3, 2,8 Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,04 (d, J = 36,0 Hz, 3H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 1,98 (d, J = 13,1 Hz, 1H). 1,58 (dd, J = 6,3, 2,7 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 356,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 162**10-[(1S)-1-(2-nuorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (R)-1-(2-fluorofenil)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,43 (s, 1H), 9,05 - 8,95 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 8,6, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 5,58 - 5,46 (m, 1H), 3,50(m, 4H), 3,09 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,03 -1,98 (m, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 356,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

30 (4aS)-10-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

Ejemplo 163A**(4aS)-10-hidroxi-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 149E. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico; columna Chiralpak[®] OD-H, 21 mm de id, 250 mm de longitud. La presión de salida era de 100 bar, la temperatura del horno 35°C, y el caudal de la fase móvil 40 mL/minuto. Un gradiente lineal de 10-30% de metanol con 0,1% de dietilamina en CO₂ se utilizó durante más de 15 minutos. El tiempo de retención del compuesto del título era de 11,8 minutos. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,25 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 1,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 163B**(4aS)-10-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]oxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (R)-1-fenilpropan-2-ol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,51 (s, 1H), 9,29 (s a, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 5H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 - 6,53 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,37 - 3,19 (m, 3H), 3,06 - 2,76 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,01 (d, J = 13 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 164**(4aS)-10-12-(3-fluorofenil)etoxil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 2-(3-fluorofenil)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,53 - 9,40 (a, 1H), 9,20 - 8,94 (a, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,69 - 6,58 (m, 2H), 4,27 - 4,13 (m, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 4H), 3,07 - 2,89 (m, 4H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (d, J = 13,0 Hz, 1H).

Ejemplo 165**(4aS)-10-((2R)-1-fenilpropan-2-il)oxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (S)-1-fenilpropan-2-ol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. La sal de HCl obtenida de este modo se repartió entre una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró. El material obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de resolución ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol (2 M solución de NH₃) en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,27 (s, 1H), 7,35 - 7,10 (m, 5H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,63 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 17,6, 8,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 4H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,67 (ddd, J = 14,9, 13,0, 7,4 Hz, 2H), 1,87 (t, J = 15,8 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H); MS (DCI+) *m/z* 352,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 166**(4aR)-10-((2R)-1-fenilpropan-2-il)oxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 166A****(4aR)-10-hidroxi-6-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 149E. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico; columna Chiralpak® OD-H, 21 mm de id, 250 mm de longitud. La presión de salida fue de 100 bar, la temperatura del horno 35°C y el caudal de la fase móvil 40 mL/minuto. Un gradiente lineal de 10-30% de metanol con 0,1% de dietilamina en CO₂ se utilizó durante más de 15 minutos. El tiempo de retención del compuesto del título fue de 11,2 minutos. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,25 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 1,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 166B**(4aR)-10-((2R)-1-fenilpropan-2-il)oxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (S)-1-fenilpropan-2-ol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 166A por el Ejemplo 149E para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,51 (s, 1H), 9,29 (s a, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 5H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 - 6,53 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,37 - 3,19 (m, 3H), 3,06 - 2,76 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,01 (d, J = 13 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 167**(4aR)-10-((2S)-1-fenilpropan-2-il)oxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (R)-1-fenilpropan-2-ol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 166A por el Ejemplo 149E para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,27 (s, 1H), 7,35 - 7,10 (m, 5H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,63 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 17,6, 8,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 4H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,67 (ddd, J = 14,9, 13,0, 7,4 Hz, 2H), 1,87 (t, J = 15,8 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H); MS (DCI+) *m/z* 352,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 168**(4aS)-3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 168A****(3R)-1-bencil-3-[2-(2-bromofenoxi)etil]piperazina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133A, sustituyendo 1-bromo-2-fluorobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 7H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 4,15-4,02 (m, 2H), 3,53 - 3,36 (m, 2H), 2,91 - 2,71 (m, 3H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 3H); MS (DCI+) *m/z* 375,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 168B

(4aS)-3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133B, sustituyendo el Ejemplo 168A por el Ejemplo 133A para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida (0-100% de acetato de etilo en hexano). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,38 - 7,23 (m, 5H), 6,94 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 4,33 (tt, J = 16,3, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (dt, J = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,66 - 3,43 (m, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 3H), 2,62 (d, J = 66,9 Hz, 2H), 2,32 (d, J = 60,0 Hz, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 2H); MS (DCI+) *m/z* 295,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133C, sustituyendo el Ejemplo 168B por el Ejemplo 133B. El material crudo se purificó mediante cromatografía de resolución ultrarrápida con 0-50% de metanol (2 M solución de NH₃) en CH₂Cl₂. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,82 (ddd, J = 7,7, 6,8, 2,1 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 4,10 (dt, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 4H), 2,86 (dt, J = 11,8, 3,7 Hz, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 2H); MS (DCI+) *m/z* 205,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 170

(4aS)-10-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo ciclopropilmetanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,48 (s, 1H), 9,04 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,52 (m, 2H), 3,78 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,64 - 3,19 (m, 5H), 3,00 (dd, J = 23,0, 10,9 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,29 - 1,09 (m, 1H), 0,65 - 0,46 (m, 1H), 0,37 - 0,24 (m, 1H).

Ejemplo 171

(4aS)-10-[2-(piridin-2-il)etoxil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 2-(piridin-2-il)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,50 (s, 1H), 9,05 (a, 2H), 8,68 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 - 6,55 (m, 2H), 4,45 - 4,27 (m, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,42 - 3,18 (m, 6H), 3,12 - 2,88 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H).

Ejemplo 172

(4aS)-10-[2-(2-clorofenil)etoxil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 2-(2-clorofenil)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,49 (s, 1H), 9,08 (a, 2H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (pd, J = 7,4, 1,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,59 (m, 2H), 4,19 (tt, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 3,41 - 3,22 (m, 4H), 3,16 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (dt, J = 22,1, 10,0 Hz, 2H), 2,61 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,5 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 372,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

(4aS)-10-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi}-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 2-(3-(trifluorometil)fenil)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto

obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,49 (s, 1H), 9,04 (a, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,23 (tt, J = 12,8, 4,5 Hz, 3H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,35 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 - 2,89 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 406,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

(4aS)-10-sec-butoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo butan-2-ol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,47 (s, 1H), 9,04 (a, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 9,8, 4,9 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,36 (h, J = 5,9 Hz, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,30 (dt, J = 22,1, 14,3 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 22,2, 10,6 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,67-1,51 (m, 1H), 1,24 - 1,16 (m, 1H), 0,94 - 0,87 (m, 1H); MS (DCI+) *m/z* 290,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

(4aS)-10-[2-(3-clorofenil)etoxi]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 2-(3-clorofenil)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,49 (s, 1H), 9,16 (a, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67-6,60 (m, 2H), 4,27 - 4,10 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,10 - 2,88 (m, 4H), 2,61 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 374,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

(4aS)-10-[2-(3-metilfenil)etoxil]-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 2-*m*-toliletanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,49 (s, 1H), 9,24 - 9,01 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 29,2, 14,4 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 4H), 2,61 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H); MS (DCI+) *m/z* 352,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

(4aS)-10-(1-fenilpropoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo 1-fenilpropan-1-ol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,42 (s, 1H), 9,10 - 8,75 (m, 2H), 7,36 (dt, J = 15,2,4,6 Hz, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,56 - 6,50 (m, 1H), 5,23 - 5,18 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,34 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,22 (dt, J = 22,6, 10,6 Hz, 2H), 3,09 - 2,88 (m, 2H), 2,58 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (DCI+) *m/z* 352,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

(4aS)-10-1(1R)-1-(2,5-difluorofenil)etoxil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, sustituyendo (S)-1-(2,5-difluorofenil)etanol por 2-(3-fluorofenil)etanol y sustituyendo el Ejemplo 163A por el Ejemplo 149E. El producto obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,48 (s, 1H), 9,01 (a, 2H), 7,34 - 7,24 (m, J = 11,1, 7,6,3,8 Hz, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,67 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,35 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 17,9, 7,3 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,07 - 2,88 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,58 (t, J = 5,3 Hz, 3H); MS (DCI+) *m/z* 374,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 179**(4aS)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 179A****(3S)-1-bencil-3-[2-(2-bromofenoxi)etil]piperazina**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133A, sustituyendo 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. El material crudo se empleó en la siguiente etapa sin una caracterización adicional.

Ejemplo 179B**(4aS)-3-bencil-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133B, sustituyendo el Ejemplo 179A por el Ejemplo 133A. El material crudo se empleó en la siguiente etapa sin una caracterización adicional.

Ejemplo 179C**(4aS)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 179B por el Ejemplo 30C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,81 (a, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 4,53 - 4,37 (m, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 1H), 3,41 - 2,95 (m, 7H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,97 - 1,75 (m, 1H).

Ejemplo 180**cis-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-7H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-7-ona****Ejemplo 180A****Éster etílico de ácido 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico**

- 25 Una mezcla de éster etílico de ácido 2-bromo-benzoico (45,8 g, 0,2 mol), acetato de potasio (60 g, 0,6 mol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (55,9 g, 0,22 mol) y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,0 g, 0,02 mol) en 500 mL de *N,N*-dimetilformamida, se agitó a 100°C en atmósfera de N₂ durante una noche. Después de enfriar y diluir con 2 L de agua, la mezcla se extrajo con éter dietílico (500 mL) y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 50:1) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 180B**4-yodo-nicotinonitrilo**

- 30 A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (42,3 g, 0,3 mol) en 2 L de tetrahidrofurano, se añadió butil litio (120 mL, 2,5 M, 0,3 mol) a -78°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora antes de añadir lentamente una solución de nicotinonitrilo (26 g, 0,25 mol) en 500 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a -78°C. Después se añadió gota a gota I₂ (76,2 g, 0,3 mol) en 500 mL de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se inactivó con 500 mL de agua helada. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, ácido cítrico, salmuera, Na₂S₂O₃ acuoso y salmuera de nuevo. Después de secar sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró y se purificó mediante el uso de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 180C**Éster etílico de ácido 2-(3-ciano-piridin-4-il)-benzoico**

- 40 Una mezcla del Ejemplo 180B (35,9 g, 0,156 mol), K₂CO₃ (43,1 g, 0,312 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (11,0 g, 0,016 mol) y el Ejemplo 180A en 600 mL de 1,4-dioxano anhidro, se agitó a 100°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 2 L de agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo, 2:1) para obtener el compuesto del título.

45

Ejemplo 180D**5,6-dihidro-7H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-7-ona**

Una mezcla del Ejemplo 180C (29,4 g, 0,117 mol) y níquel Raney® (30 g) en 2 L de metanol saturado con NH₃, se agitó en atmósfera de H₂ (3,44 bar) a 50°C durante 24 horas. Después de enfriar y eliminar el catalizador, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título que se usó sin una purificación adicional.

Ejemplo 180E**Bromuro de 3-bencil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-3-io**

Una mezcla del Ejemplo 180D (24,6 g, 0,117 mol) y bromuro de bencilo (40,1 g, 0,234 mol) en 200 mL de etanol, se agitó a reflujo durante una noche. Después de enfriar con un baño de agua helada, el sólido se recogió por filtración y se lavó con etanol para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 180F**3-bencil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-7H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-7-ona**

A una suspensión del Ejemplo 180E (17,7 g, 46,4 mmol) en 200 mL de etanol/agua (4:1) a 0°C, se añadió NaBH₄ (8,9 g, 0,232 mol) en porciones. Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla se inactivó con HCl 1 N a pH 4-5 y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 mL de K₂CO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 180G**cis-7-oxo-1,2,4,4a,5,6,7,11b-octahidro-3H-pirido[3,4-d][2]benzazepina-3-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla del Ejemplo 180F (10 g, 32,9 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (14 g, 65 mmol) y Pd(OH)₂/C (4 g), se agitó en 200 mL de metanol en atmósfera de H₂ (3,44 bar) a 50°C durante 24 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título crudo que se usó sin una purificación adicional.

Ejemplo 180H**cis-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-7H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-7-ona**

A una suspensión del Ejemplo 180G en 400 mL de éter dietílico se añadieron 80 mL de HCl/metanol (5 N) a 25°C. La mezcla se agitó durante una noche. El sólido formado se recogió y se secó para obtener el compuesto del título como la sal clorhidrato.

Para una purificación adicional, el producto se trituró con metanol-acetona (1:5) y luego con metanol-éter (1:5). El compuesto del título se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato. ¹H RMN (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,28 - 9,19 (m, 1H), 9,19 - 9,08 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 3,27 (ddd, *J* = 12,0, 7,4, 4,1, 3H), 3,16 (dd, *J* = 7,7, 6,4, 1H), 3,02 (dd, *J* = 12,6, 2,1, 1H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (dd, *J* = 14,9, 3,2, 2H), 2,28 - 2,06 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 216,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 181**(4aS)-10-etoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona****Ejemplo 181A****(4aS)-3-bencil-10-etoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-*a*][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo el ácido 2-(1-(2-amino-5-metoxifenil)-4-bencilpiperazin-2-il)acético por ácido 2-(1-(2-amino-5-etoxifenil)-4-bencilpiperazin-2-il)acético. El ácido 2-(1-(2-amino-5-etoxifenil)-4-bencilpiperazin-2-il)acético se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 12D, 12E y 12F, sustituyendo 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno con 2-fluoro-4-etoxi-1-nitrobenceno.

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico usando una columna Chiralpak® AS-H, 21 mm de id, 250 mm de longitud de Chiral Technologies Inc. Temperatura del horno 35°C, presión de 100 bar, caudal de 40 mL/minuto de flujo, modificador de fase móvil: metanol con 0,1% de dietilamina, 10-30% de modificador isocrático durante 20 minutos. Tiempo de retención 14,1 minutos. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,03 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 6,4, 4H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 2,3, 2H), 3,02 (t, *J* = 8,7, 1H), 2,84 (td, *J* = 11,3, 2,5, 1H), 2,74 (d, *J* = 11,3, 1H), 2,57 (d, *J* = 10,7, 1H), 2,28 - 2,24 (m, 2H), 1,98 (t, *J* = 10,7, 1H), 1,87 (td, *J* = 11,1, 2,8, 1H), 1,59 (d, *J* = 13,2, 1H), 1,06 (t, *J* = 7,0, 3H). MS (ESI+) *m/z* 352,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 181B**(4aS)-10-etoxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43B, sustituyendo el Ejemplo 181A por el Ejemplo 43A. El material crudo se concentró y después se trató con HCl 4 M en dioxano (0,3 mL) en diclorometano (0,2 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se retiró el líquido sobrenadante, y el sólido gris obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (Extra-Clean® SPE Si, Alltech®, 2 g) eluyendo primero con 5% de metanol/diclorometano y después con 10% de metanol/diclorometano para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,48 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,5, 2H), 4,12 - 3,93 (m, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 4H), 3,07-2,91 (m, 2H), 2,61 (dd, *J* = 13,4, 7,1, 1H), 2,01 (d, *J* = 13,4, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,0, 3H). MS (ESI+) *m/z* 261,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 182**1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina****Ejemplo 182A****1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona**

A una solución enfriada en un baño de hielo de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (20 mL, 150 mmol) en cloroformo (300 mL) se añadió azida de sodio (14,62 g, 225 mmol) y después se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (80 mL, 1,499 mmol) durante más de 30 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución bifásica se vertió en hielo, y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IntelliFlash® 280, SF 25-120) cargada con diclorometano y eluyendo con 30% de acetato de etilo/hexanos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,50 (s, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (td, *J* = 7,4, 1,2, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 6,9, 2H), 2,20 - 2,03 (m, 4H); MS (ESI-) *m/z* 160,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 182B**1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepina-2-tiona**

A una solución del Ejemplo 182A (12,435 g, 77 mmol) en piridina (309 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió pentasulfuro fosforoso (34,3 g, 154 mmol), y la mezcla se calentó a 120°C (reflujo) durante 2 horas. El disolvente se decantó y se añadió agua. El producto se extrajo con diclorometano, se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IntelliFlash® 280, SF10-150) eluyendo con 30% de acetato de etilo/hexanos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,75 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (td, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,20 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 176,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 182C**2-(metiltio)-4,5-dihidro-3H-1-benzazepina**

Una solución del Ejemplo 182B (2,3 g, 12,97 mmol) en acetona (51,9 mL) se calentó a 60°C en un baño de aceite. A continuación se añadió hidróxido de potasio (36,4 g, 649 mmol) seguido de la adición gota a gota de yodometano (0,811 mL, 12,97 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó durante 5 minutos y después los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con acetona y el material filtrado se concentró para obtener el compuesto del título crudo que se usó sin purificar en la siguiente reacción.

Ejemplo 182D**(2Z)-2-(nitrometilen)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina**

Una mezcla del Ejemplo 182C (2,481 g, 12,97 mmol) y nitrometano (13,99 mL, 259 mmol) se calentó en un baño de aceite a 120°C durante 48 horas. El nitrometano se evaporó y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IntelliFlash® 280, SF25-80) eluyendo con 15-30% de acetato de etilohexanos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,15 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,14 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 205,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 182E**1-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-il)metanamina**

A una solución del Ejemplo 182D (0,643 g, 3,15 mmol) en tetrahidrofurano (31,5 mL) en atmósfera de argón, se añadió gota a gota hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (9,45 mL, 18,89 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua cuidadosamente y la mezcla se extrajo una vez con dicloro-

metano. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para obtener el compuesto del título crudo que se usó sin purificación en la siguiente reacción. MS (ESI+) *m/z* 177,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 182F

3,4,4a,5,6,7-hexahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina-1,2-diona

5 Una solución del Ejemplo 182E (0,282 g, 1,600 mmol) en oxalato de dietilo (1,518 mL, 11,20 mmol) se calentó a 140°C durante 1 hora y después a 180°C durante 2 horas. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Analogix IntelliFlash® 280, SF24-40) eluyendo con diclorometano, luego con 2% de metanol/diclorometano, y después con 10% de metanol/diclorometano para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,37 - 7,17 (m, 4H), 3,91 (dd, *J* = 12,8, 4,2, 1H), 3,49 (d, *J* = 11,4, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,71 (dd, *J* = 18,6, 12,5, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 248,2 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 182G

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina

15 A una solución del Ejemplo 182F (0,110 g, 0,478 mmol) en tetrahidrofurano (4,78 mL) se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1,194 mL, 2,389 mmol), y la mezcla se agitó primero a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó durante 5 minutos a 80°C. Se añadió agua cuidadosamente y el producto se extrajo una vez con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,63 - 1,34 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 203,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 183

3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1]benzazepina

25 A una solución del Ejemplo 182 (0,046 g, 0,227 mmol) en diclorometano (1,749 mL) se añadió ácido acético (0,169 mL, 2,96 mmol), formaldehído (7,51 mg, 0,250 mmol) y MP-cianoborohidruro (0,546 g, 0,682 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y las perlas se lavaron con metanol. El material filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,87 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 3,41 - 3,10 (m, 6H), 3,02 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,41 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 217,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

N-(7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-9-il)-3-(trifluorometil)benzosulfonamida

Ejemplo 184A

N-(3-bencil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-9-il)-3-(trifluorometil)benzosulfonamida

35 El Ejemplo 184A se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 47, sustituyendo cloruro de 3-(trifluorometil)benzo-1-sulfonilo por cloruro de benzosulfonilo. El material se utilizó sin una purificación adicional en el Ejemplo 184B. MS (ESI+) *m/z* 531,38 (M+H)⁺.

Ejemplo 184B

N-(7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidropirazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-9-il)-3-(trifluorometil)benzosulfonamida

40 El Ejemplo 184A (0,05 g, 0,094 mmol) y etanol (20 mL) se añadieron a 20% de Pd(OH)₂-C, húmedo (10 mg, 0,071 mmol) en una botella de presión de 50 mL y se agitó durante 6 horas en atmósfera de hidrógeno a 2,07 bar y 50°C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon. El material filtrado se concentró y el residuo se suspendió en diclorometano/dioxano y se trató con HCl 4 M en dioxano durante 10 minutos, a temperatura ambiente para proporcionar un sólido. La mezcla se centrifugó, se retiró el disolvente y el sólido se secó. Se obtuvo el compuesto del título después de varias trituraciones con metanol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,37 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 9,3, 6,2, 2H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 6,98 (t, *J* = 7,6, 1 H), 3,29 - 3,09 (m, 6H), 3,03 - 2,97 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 441,44 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 185**10-bencil-1,2,3,4,4a,5-hexahidropirazino[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó como una sal de HCl de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 53, sustituyendo 4-bencil-2-bromoanilina por 2-bromo-3-metil anilina. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,15 - 7,38 (m, 5 H), 7,01 (s, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,49 - 3,68 (m, 2 H), 3,16 - 3,43 (m, 3 H), 2,87 - 3,09 (m, 2 H), 2,62 (dd, *J*=13,48, 7,14 Hz, 1 H), 2,01 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 186**(4aS)-3-bencil-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133A, sustituyendo 5-cloro-2-fluoro-bromobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno seguido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 133B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,21 - 7,36 (m, 5 H), 6,94 (d, *J*=2,37 Hz, 1 H), 6,81 - 6,87 (m, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,26 - 4,36 (m, 1 H), 3,98 - 4,14 (m, 1 H), 3,50 - 3,54 (m, 2 H), 3,04 - 3,22 (m, 3 H), 2,61 - 2,70 (m, 1 H), 2,51 - 2,57 (m, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 1,88 - 1,98 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 187**(4aS)-10-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 140 (60 mg, 0,25 mmol), ácido fenilborónico (30 mg, 0,25 mmol), dicalohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (10,3 mg, 0,025 mmol), acetato de paladio(II) (2,8 mg, 0,013 mmol), K₂CO₃ (0,25 mL, 2 M) y 1,2-dimetoxietano (2 mL). La reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator® (400 W) a 150°C durante 30 minutos. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,57 - 7,66 (m, 2 H) 7,43 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,32 (t, *J*=7,32 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=2,14 Hz, 1H) 7,20 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H) 6,90 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 4,11 - 4,19 (m, 1 H) 3,32 - 3,48 (m, 4 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 3,03 - 3,13 (m, 1 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 281 (M+H)⁺.

Ejemplo 188**(4aS)-10-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 140 por el Ejemplo 77. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,03 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 6,97 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,37 - 4,46 (m, 1 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 3,25 - 3,55 (m, 5 H), 3,03 - 3,23 (m, 2 H), 2,82 - 2,89 (m, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 189**(4aS)-10-(2-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 2-metilfenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,17 - 7,29 (m, 4 H), 6,93 (s, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 4,37 - 4,45 (m, 1 H), 4,12 - 4,19 (m, 1 H), 3,28 - 3,45 (m, 4 H), 3,01 - 3,26 (m, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 190**(4aS)-10-(3-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 3-metilfenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,40 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,31 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*=2,14 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,37 - 4,44 (m, 1 H), 4,12 - 4,18 (m, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 4 H), 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 3,03 - 3,12 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 1,92 - 1,99 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 191**(4aS)-10-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 3 H), 7,17 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 4,35 - 4,43 (m, 1 H), 4,11 - 4,17 (m, 1 H), 3,31 - 3,47 (m, 4 H), 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 3,03 - 3,11 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,05 -

2,13 (m, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 192

(4aS)-10-(2-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

5 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 2-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,06 - 7,10 (m, 2 H), 7,05 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H), 7,00 (t, *J*=7,48 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,40 - 4,47 (m, 1 H), 4,11 - 4,17 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,30 - 3,43 (m, 4 H), 3,03 - 3,26 (m, 3 H), 2,07 - 2,16 (m, 1 H), 1,91 - 1,99 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 311 (M+H)⁺.

Ejemplo 193

10 (4aS)-10-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

15 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 3-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 3 H), 7,12 - 7,15 (m, 1 H), 6,86 - 6,93 (m, 2 H), 4,37 - 4,44 (m, 1 H), 4,12 - 4,18 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,32 - 3,47 (m, 4 H), 3,13 - 3,26 (m, 2 H), 3,03 - 3,12 (m, 1 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 1,92 - 2,01 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 311 (M+H)⁺.

Ejemplo 194

(4aS)-10-(4-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

20 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 4-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 7,18 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H), 6,87 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 4,34 - 4,42 (m, 1 H), 4,09 - 4,17 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,32 - 3,47 (m, 4 H), 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 3,02 - 3,12 (m, 1 H), 2,04 - 2,14 (m, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 311 (M+H)⁺.

Ejemplo 195

(4aS)-10-12-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

25 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 2-(metilsulfonil)fenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07 - 8,10 (m, 1 H), 7,91 - 7,95 (m, 2 H), 7,62 - 7,77 (m, 3 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 4,44 - 4,51 (m, 1 H), 4,14 - 4,21 (m, 1 H), 3,27 - 3,42 (m, 4 H), 2,98 - 3,17 (m, 3 H), 2,74 - 2,78 (m, 3 H), 2,08 - 2,18 (m, 1 H), 1,91 - 1,99 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 359 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 196

(4aS)-10-13-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

35 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,09 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,71 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 6,95 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,39 - 4,50 (m, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 1 H), 3,34 - 3,49 (m, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,04 - 3,26 (m, 3 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 197

1-{2-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona

40 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 2-acetilfenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 6,84 - 6,92 (m, 3 H), 4,41 - 4,51 (m, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 3,02 - 3,41 (m, 7 H), 2,06 - 2,17 (m, 4 H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona

45 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 3-acetilfenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,12 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H), 7,84 - 7,94 (m, 2 H), 7,59 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H), 7,24 - 7,34 (m, 2 H), 6,94 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 1 H), 3,34 - 3,51 (m, 4 H), 3,04 - 3,30 (m, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 2,06 - 2,19 (m, 1 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 199**1- $\{4-\{(4aS)-2,3,4,4a,5,6\text{-hexahidro-1H-pirazino}[2,1-d][1,5]\text{benzoxazepin-10-il}\}$ fenil}etanona**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 4-acetilfenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,01 (d, *J*=8,54 Hz, 2 H), 7,79 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 6,94 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,39 - 4,50 (m, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 1 H), 3,34 - 3,49 (m, 4 H), 3,04 - 3,29 (m, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,06 - 2,19 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 200**2- $\{[(4aS)-2,3,4,4a,5,6\text{-hexahidro-1H-pirazino}[2,1-d][1,5]\text{benzoxazepin-10-il}\}$ fenol**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 2-hidroxifenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 3 H), 6,79 - 6,94 (m, 3 H), 4,36 - 4,48 (m, 1 H), 4,08 - 4,18 (m, 1 H), 2,98 - 3,41 (m, 7 H), 2,04 - 2,18 (m, 1 H), 1,86 - 2,00 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 201**3- $\{[(4aS)-2,3,4,4a,5,6\text{-hexahidro-1H-pirazino}[2,1-d][1,5]\text{benzoxazepin-10-il}\}$ fenol**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 3-hidroxifenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,12 - 7,15 (m, 1 H), 7,10 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H), 6,79 - 6,86 (m, 3 H), 4,33 - 4,41 (m, 1 H), 4,09 - 4,16 (m, 1 H), 3,30 - 3,47 (m, 4 H), 3,12 - 3,26 (m, 2 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 1,88 - 1,99 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 202**4- $\{[(4aS)-2,3,4,4a,5,6\text{-hexahidro-1H-pirazino}[2,1-d][1,5]\text{benzoxazepin-10-il}\}$ fenol**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 4-hidroxifenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,11 - 7,24 (m, 3 H), 6,96 - 7,05 (m, 2 H), 6,88 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H), 4,36 - 4,45 (m, 1 H), 4,11 - 4,18 (m, 1 H), 3,31 - 3,46 (m, 4 H), 3,02 - 3,27 (m, 3 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 203**(4aS)-10-(2-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 2-fluorofenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 6,91 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 4,12 - 4,20 (m, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 4 H), 3,02 - 3,26 (m, 3 H), 2,07 - 2,18 (m, 1 H), 1,91 - 2,02 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 204**(4aS)-10-(3-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 3-fluorofenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,41 - 7,53 (m, 3 H), 7,29 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 1 H), 6,90 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,35 - 4,46 (m, 1 H), 4,12 - 4,21 (m, 1 H), 3,31 - 3,50 (m, 4 H), 3,00 - 3,27 (m, 3 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 205**(4aS)-10-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 4-fluoroborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 7,15 - 7,29 (m, 6 H), 6,89 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,34 - 4,44 (m, 1 H), 4,09 - 4,20 (m, 1 H), 3,01 - 3,49 (m, 7 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 206**(4aS)-10-(piridin-3-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido piridin-3-ilbomónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,11 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H), 8,73 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H), 8,48 - 8,59 (m, 1 H), 7,84 (dd, *J*=7,93, 5,49 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J*=8,39, 2,29 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,40 - 4,51 (m, 1 H), 4,14 - 4,23 (m, 1 H), 3,32 - 3,51 (m, 4 H), 3,14 - 3,28 (m, 2 H), 3,02 - 3,13 (m, 1 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 1,90 - 2,04 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 282 (M+H)⁺.

Ejemplo 207**(4aS)-10-(piridin-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido piridin-4-ilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,84 (d, *J*=6,71 Hz, 2 H), 8,24 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,01 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 4,49 - 4,60 (m, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 1 H), 3,34 - 3,54 (m, 4 H), 3,15 - 3,28 (m, 2 H), 3,03 - 3,15 (m, 1 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 282 (M+H)⁺.

Ejemplo 208**(4aS)-10-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo hidrógeno-2-metilprop-1-enilboronato de metilo por ácido fenilborónico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,72-6,89 (m, 3 H), 6,12-6,24 (m, 1 H), 4,32 - 4,47 (m, 1 H), 4,02 - 4,18 (m, 1 H), 2,96-3,40 (m, 7 H), 1,99 - 2,14 (m, 1 H), 1,85 - 1,95 (m, 1 H), 1,83 (d, *J*=11,87 Hz, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 259 (M + H)⁺.

Ejemplo 209**(4aS)-10-(ciclohex-1-en-1-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido ciclohexenilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,87-7,00 (m, 2 H), 6,74 (d, *J*=8,14 Hz, 1 H), 5,99 - 6,12 (m, 1 H), 4,27 - 4,42 (m, 1 H), 4,01 - 4,16 (m, 1 H), 2,96 - 3,42 (m, 7 H), 2,24 - 2,38 (m, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 1,95 - 2,08 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 1,48 - 1,63 (m, 2 H); MS (ESI +) *m/z* 285 (M + H)⁺.

Ejemplo 210**(4aS)-10-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,94 - 7,06 (m, 2 H), 6,78 (d, *J*=8,14 Hz, 1 H), 6,10 - 6,19 (m, 1 H), 4,30 - 4,45 (m, 1 H), 4,15 - 4,25 (m, 2 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 3,74 - 3,85 (m, 2 H), 3,25 - 3,41 (m, 4 H), 2,97 - 3,25 (m, 3 H), 2,32 - 2,46 (m, 2 H), 1,97 - 2,14 (m, 1 H), 1,81 - 1,98 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 285 (M-H)⁻.

Ejemplo 211**(4aS)-10-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 211A****(4aS)-10-vinil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano por ácido fenilborónico.

Ejemplo 211B**(4aS)-10-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

A una solución del Ejemplo 211A (22,1 mg, 0,096 mmol) en etanol (2 mL) se añadió Pd-C al 5%, (4,42 mg, 0,042 mmol). La solución se agitó durante 16 horas bajo H₂ (30 psi) antes de la filtración a través de una membrana de nilón. La solución filtrada se concentró. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto del

título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 6,59 - 6,92 (m, 3 H), 4,23 - 4,41 (m, 1 H), 3,97 - 4,14 (m, 1 H), 2,95 - 3,58 (m, 9 H), 1,81 - 2,09 (m, 2 H), 1,14 (t, $J=7,46$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 233 (M + H)⁺

Ejemplo 212

5 (4aS)-10-(2-feniletíl)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 211, sustituyendo el ácido estirilborónico por ácido fenilborónico. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,11 - 7,34 (m, 5 H), 6,66 - 6,84 (m, 3 H), 4,24 - 4,39 (m, 1 H), 3,98 - 4,14 (m, 1 H), 2,94 - 3,36 (m, 7 H), 2,68 - 2,87 (m, 4 H), 1,94 - 2,10 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 309 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 213

(4aS)-10-isobutil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

15 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 211, sustituyendo el ácido 2-metilprop-1-enilborónico por ácido fenilborónico. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 6,55 - 6,81 (m, 3 H), 4,22 - 4,40 (m, 1 H), 3,97 - 4,16 (m, 1 H), 2,93 - 3,40 (m, 7 H), 2,35 (d, $J=7,12$ Hz, 2 H), 1,65 - 2,11 (m, 3 H), 0,84 (d, $J=6,78$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 261 (M + H)⁺.

Ejemplo 214

(4aS)-9,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

Ejemplo 214A

(4aS)-3-bencil-9,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 133A y 133B, sustituyendo 1-bromo-4,5-dicloro-2-fluorobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno.

Ejemplo 214B

(4aS)-9,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

25 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 214A por el Ejemplo 30C. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,23 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,33 - 4,49 (m, 1 H), 4,04 - 4,21 (m, 1 H), 2,96 - 3,42 (m, 7 H), 2,03 - 2,20 (m, 1 H), 1,83 - 1,99 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 273 (M + H)⁺

Ejemplo 215

(4aS)-8-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

30 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,22 - 7,36 (m, 2 H), 7,09 - 7,21 (m, 1 H), 4,42 - 4,54 (m, 1 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 3,00 - 3,43 (m, 7 H), 1,97 - 2,14 (m, 1 H), 1,82 - 1,96 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 273 (M + H)⁺.

35 Preparación alternativa del Ejemplo 215 (4aS)-8-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación alternativa del Ejemplo 226, sustituyendo 2-cloro-6-(trifluorometil)fenol por 2-bromo-6-metilfenol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,04 - 7,31 (m, 3 H), 4,36-4,51 (m, 1 H), 4,07 - 4,22 (m, 1 H), 2,74 - 3,23 (m, 7 H), 1,80 - 2,09 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 273 (M + H)⁺.

Ejemplo 216**(4aS)-9-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

5 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,25 - 7,37 (m, 1 H), 7,18 (d, *J*=8,14 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 4,34 - 4,46 (m, 1 H), 4,11 - 4,23 (m, 1 H), 2,99 - 3,54 (m, 7 H), 2,02 - 2,19 (m, 1 H), 1,86 - 2,02 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 273 (M + H)⁺.

Ejemplo 217**(4aS)-10-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

10 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-5-(trifluorometil)benceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,23 - 7,31 (m, 2 H), 6,98 (d, *J*=7,80 Hz, 1 H), 4,41-4,60 (m, 1 H), 4,13 - 4,27 (m, 1 H), 3,00 - 3,50 (m, 7 H), 2,04 - 2,22 (m, 1 H), 1,87 - 2,02 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 273 (M + H)⁺.

Ejemplo 218**15 (4aS)-8,9-difluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo, 133 sustituyendo 1-bromo-2,3,4-trifluorobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,92 - 7,09 (m, 1 H), 6,75 - 6,89 (m, 1 H), 4,47 - 4,66 (m, 1 H), 4,15 - 4,31 (m, 1 H), 2,95 - 3,59 (m, 7 H), 2,05 - 2,23 (m, 1 H), 1,83 - 1,98 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 241 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 219**(4aS)-10-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

25 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2,5-difluorobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,77 - 6,96 (m, 1 H), 6,63 - 6,76 (m, 1 H), 4,18 - 4,36 (m, 1 H), 3,99 - 4,15 (m, 1 H), 2,94 - 3,41 (m, 7 H), 1,96 - 2,11 (m, 1 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 223 (M + H)⁺.

Ejemplo 220**(4aS)-9-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

30 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 179 por el Ejemplo 77. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,94 - 7,09 (m, 2 H), 6,80 - 6,92 (m, 1 H), 4,44 - 4,58 (m, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 1 H), 3,04 - 3,60 (m, 7 H), 2,79 - 2,95 (m, 3 H), 2,01 - 2,20 (m, 1 H), 1,68 - 1,86 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 253 (M + H)⁺.

Ejemplo 221**(4aS)-3-metil-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 221A****35 (4aS)-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico por ácido fenilborónico.

Ejemplo 221B**(4aS)-3-metil-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 221A por el Ejemplo 77. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,14 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J*=7,80 Hz, 1 H), 7,70 (t, *J*=7,80 Hz, 1 H), 7,23 - 7,37 (m, 2 H), 6,95 (d, *J*= 8,48 Hz, 1 H), 4,44 - 4,57 (m, 1 H), 4,09 - 4,20 (m, 1 H), 3,05 - 3,60 (m, 7 H), 2,82 - 2,94 (m, 3 H), 2,07 - 2,23 (m, 1 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 373 (M + H)⁺.

Ejemplo 222**1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanol**

A una solución del Ejemplo 198 (140 mg, 0,434 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (2 mL) se añadió borohidruro de sodio (32,9 mg, 0,868 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La reacción se acidificó con HCl (1 M acuoso) hasta que cesó el burbujeo. La solución se concentró. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,14 - 7,72 (m, 6 H), 6,82 - 6,98 (m, 1 H), 6,06 - 6,22 (m, 1 H), 4,35 - 4,52 (m, 1 H), 4,06 - 4,22 (m, 1 H), 2,99 - 3,53 (m, 7 H), 2,03 - 2,22 (m, 1 H), 1,85 - 2,01 (m, 1 H), 1,69 (d, *J*=6,35 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 325 (M + H)⁺.

Ejemplo 223**(4aS)-8-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el Ejemplo 138 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,22 - 7,49 (m, 5 H), 6,91 - 7,14 (m, 3 H), 4,26 - 4,42 (m, 1 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 3,02 - 3,43 (m, 7 H), 2,03 - 2,21 (m, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 281 (M + H)⁺.

Preparación alternativa del Ejemplo 223**(4aS)-8-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 236 (40 mg, 0,14 mmol), ácido fenilborónico (19 mg, 0,16 mmol), K₂CO₃ (2 M acuoso, 0,1 mL, 0,2 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (5,8 mg, 7 μmol) y dimetoxietano (1 mL). La reacción se calentó en un microondas (Biotage Initiator™, máximo 400 vatios) durante 20 minutos a 120°C. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,27 - 7,48 (m, 5 H), 6,92 - 7,12 (m, 3 H), 4,25 - 4,40 (m, 1 H), 3,91 - 4,07 (m, 1 H), 3,00 - 3,40 (m, 7 H), 2,03 - 2,22 (m, 1 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 281 (M + H)⁺.

Ejemplo 224**(4aS)-10-(3-furil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido furano-3-ilborónico por ácido fenilborónico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,06 - 8,12 (m, 1 H), 7,69 (t, *J*=1,70 Hz, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 6,88 - 6,92 (m, 1 H), 6,81 (d, *J*=8,14 Hz, 1 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 4,05 - 4,16 (m, 1 H), 2,96 - 3,42 (m, 7 H), 1,99 - 2,15 (m, 1 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 271 (M + H)⁺.

Ejemplo 225**(4aS)-8,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 214, sustituyendo 3,5-dicloro-2-fluoro-1-bromobenceno por 4,5-dicloro-2-fluoro-1-bromobenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,17 (d, *J*=2,37 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J*=2,37 Hz, 1 H), 4,29 - 4,43 (m, 1 H), 4,13 - 4,23 (m, 1 H), 2,95 - 3,54 (m, 7 H), 2,00 - 2,14 (m, 1 H), 1,83 - 2,00 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 273 (M + H)⁺.

Ejemplo 226**(4aS)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

5 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-3-metilbenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno, seguido de acidificación con HCl (4 M dioxano). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,75 - 6,94 (m, 3 H), 4,24 - 4,43 (m, 1 H), 4,04 - 4,17 (m, 1 H), 2,94 - 3,39 (m, 7 H), 2,12 (s, 3 H), 1,92 - 2,07 (m, 1 H), 1,76 - 1,90 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 219 (M + H)⁺.

Preparación alternativa del Ejemplo 226**(4aS)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 226A****10 (3S)-1-bencil-3-[2-(2-bromo-6-metilfenoxi)etil]piperazina**

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-2-(4-bencilpiperazin-2-il)etanol (1,5 g, 6,8 mmol), 2-bromo-6-metilfenol (1,4 g, 7,5 mmol), di-*terc*-azodicarboxilato de butilo (DBAD, 2,4 g, 10,2 mmol), trifenilfosfina soportada por polímero (3,8 g, 13,6 mmol) y tetrahidrofurano (30 mL). La reacción se agitó durante 16 horas. La resina se separó por filtración y la solución se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 226B**(4aS)-3-bencil-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

20 Un tubo sellado se cargó con el Ejemplo 226A (778 mg, 2,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (91 mg, 0,1 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (41 mg, 0,1 mmol), *terc*.-butóxido sódico (269 mg, 2,8 mmol) y tolueno (8 mL). El tubo sellado se purgó con N₂ y se calentó a 120°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 226C**(4aS)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

25 A una solución del Ejemplo 226B (923 mg, 2,99 mmol) en trifluoroetanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂-C (20%, húmedo, 185 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (30 psi) a 50°C durante 90 minutos, después de lo cual la mezcla se filtró a través de una membrana de nilón. La solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,67 - 6,85 (m, 3 H), 4,22 - 4,39 (m, 1 H), 4,04 - 4,18 (m, 1 H), 2,55 - 3,03 (m, 7 H), 2,09 (s, 3 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 219 (M + H)⁺.

Ejemplo 227**(4aS)-10-cloro-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

35 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 214, sustituyendo 3-metil-5-cloro-2-fluoro-1-bromobenceno por 1-bromo-4,5-dicloro-2-fluoro-benceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,83 - 6,93 (m, 1 H), 4,21 - 4,38 (m, 1 H), 4,04 - 4,20 (m, 1 H), 2,95 - 3,43 (m, 7 H), 2,11 (s, 3 H), 1,92 - 2,07 (m, 1 H), 1,79 - 1,92 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 253 (M + H)⁺.

Ejemplo 228**1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol****Ejemplo 228A**

1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 4-acetilfenilborónico por el ácido fenilborónico y el Ejemplo 179 por el Ejemplo 140.

Ejemplo 228B**5 1-{4-[(4a,S)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 222, sustituyendo el Ejemplo 228A por el Ejemplo 198. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,65 - 4,82 (m, 1 H), 4,36 - 4,51 (m, 1 H), 4,09 - 4,23 (m, 1 H), 2,94 - 3,43 (m, 7 H), 2,01 - 2,21 (m, 1 H), 1,84 - 1,99 (m, 1 H), 1,34 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 325 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 229**1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 228, sustituyendo el ácido 3-acetilfenilborónico por el ácido 4-acetilfenilborónico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,02 - 7,72 (m, 7 H), 4,69 - 4,83 (m, 1 H), 4,36 - 4,51 (m, 1 H), 4,08 - 4,23 (m, 1 H), 2,99 - 3,46 (m, 7 H), 2,03 - 2,22 (m, 1 H), 1,83 - 2,00 (m, 1 H), 1,68 (d, *J*= 6,78 Hz, 1 H), 1,35 (d, *J*= 6,44 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 325 (M + H)⁺.

Ejemplo 230**(4aS)-9-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico por ácido fenilborónico y el Ejemplo 179 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 - 8,02 (m, 4 H), 7,40 (dd, *J*=8,33, 1,98 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 4,32 - 4,53 (m, 1 H), 4,09 - 4,26 (m, 1 H), 2,98 - 3,50 (m, 10 H), 2,04 - 2,21 (m, 1 H), 1,87 - 2,01 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 359 (M + H)⁺.

Ejemplo 231**25 (4aS)-8-fluoro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 139 por el Ejemplo 77 y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,73 - 7,04 (m, 3 H), 4,37 - 4,53 (m, 1 H), 4,03 - 4,25 (m, 1 H), 3,02 - 3,57 (m, 7 H), 2,87 (s, 3 H), 1,99 - 2,23 (m, 1 H), 1,71 - 1,91 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 237 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 232**(4aS)-9-metoxi-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 134 por el Ejemplo 77. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,90 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 6,54 (dd, *J*=8,82, 3,05 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,71 Hz, 1 H), 4,43 - 4,63 (m, 1 H), 4,02 - 4,17 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,03 - 3,56 (m, 7 H), 2,86 (s, 3 H), 2,00 - 2,17 (m, 1 H), 1,62 - 1,81 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 249 (M + H)⁺.

Ejemplo 233**1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-8-il]fenil}etanol**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 229, sustituyendo el Ejemplo 138 por el Ejemplo 179. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,17 -

7,39 (m, 4 H), 6,90 - 7,12 (m, 3 H), 4,64 - 4,83 (m, 1 H), 4,24 - 4,43 (m, 1 H), 3,88 - 4,05 (m, 1 H), 2,98 - 3,42 (m, 7 H), 2,03 - 2,23 (m, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 1 H), 1,35 (d, $J=6,35$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 325 (M + H)⁺.

Ejemplo 234

1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-8-il]fenil}etanol

- 5 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 229, sustituyendo el Ejemplo 138 por el Ejemplo 179 y ácido 4-acetilfenilborónico por ácido 3-acetilfenilborónico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8 ppm 7,25 - 7,50 (m, 4 H), 6,91 - 7,11 (m, 3 H), 4,67 - 4,82 (m, 1 H), 4,26 - 4,42 (m, 1 H), 3,93 - 4,08 (m, 1 H), 3,00 - 3,45 (m, 7 H), 2,04 - 2,22 (m, 1 H), 1,80 - 1,96 (m, 1 H), 1,35 (d, $J=6,44$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 325 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 235

(4aS)-3-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 169 por el Ejemplo 77 y acetaldehído por formaldehído y purificación por HPLC utilizando acetato de amonio como modificador. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8 ppm 6,75 - 7,11 (m, 4 H), 4,37 - 4,58 (m, 1 H), 4,01 - 4,18 (m, 1 H), 2,92 - 3,65 (m, 9 H), 1,95 - 2,22 (m, 1 H), 1,67 - 1,86 (m, 1 H), 1,26 (t, $J=7,29$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 233 (M + H)⁺.

Ejemplo 236

(4aS)-8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

Ejemplo 236A

20 (4aS)-3-bencil-8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las preparaciones Alternativas de los Ejemplos 226A y 226B sustituyendo 2,6-dibromofenol por 2-bromo-6-metilfenol.

Ejemplo 236B

(4aS)-8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

- 25 A una solución del Ejemplo 236A (60 mg, 161 mmol) en dicloroetano (0,5 mL) se añadió carbonato-clorhidrato de cloroetilo (39,1 mg, 0,273 mmol). La mezcla se calentó durante 2 horas a 85°C. Se añadió metanol (2 mL), y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró y se añadió NaOH (1 M, acuoso) hasta pH = 10. El producto se extrajo con acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (metanol 0-70%/diclorometano) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8 ppm 7,12 (dd, $J=7,93, 1,53$ Hz, 1 H), 6,81 - 6,98 (m, 2 H), 4,27 - 4,38 (m, 1 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 3,02 - 3,15 (m, 3 H), 2,89 - 2,99 (m, 1 H), 2,76 - 2,88 (m, 2 H), 2,64 - 2,75 (m, 1 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H); MS (DCI+) m/z 283 (M + H)⁺.

Ejemplo 237

(4aS)-8-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

Ejemplo 237A

35 (4aS)-8-vinil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223, sustituyendo 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano por ácido fenilborónico.

Ejemplo 237B**(4aS)-8-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

5 A una solución del Ejemplo 237A (60,8 mg, 0,264 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió Pd-C al 5% (húmedo, 18,24 mg, 0,171 mmol). La solución se agitó en H₂ (30 psi) durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, la solución se filtró a través de una membrana de nilón y se concentró. La purificación mediante HPLC (método de acetato de amonio) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,72 - 6,92 (m, 3 H), 4,27 - 4,42 (m, 1 H), 4,04 - 4,16 (m, 1 H), 2,69 - 3,15 (m, 7 H), 2,43 - 2,59 (m, 2 H), 1,76 - 2,03 (m, 2 H), 1,08 (t, *J*=7,54 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 233 (M + H)⁺.

Ejemplo 238**10 (4aS)-9-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

15 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico por ácido fenilborónico y el Ejemplo 179 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,06 - 8,12 (m, 1 H), 7,90 - 8,01 (m, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 7,62 - 7,78 (m, 2 H), 7,40 (dd, *J*=8,33, 1,98 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 4,38 - 4,51 (m, 1 H), 4,12 - 4,25 (m, 1 H), 2,98 - 3,47 (m, 10 H), 2,04 - 2,22 (m, 1 H), 1,87 - 2,02 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 359 (M + H)⁺.

Ejemplo 239**(4aS)-8-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

20 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo el ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico por ácido fenilborónico y el Ejemplo 138 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,82 - 7,97 (m, 2 H), 7,61 - 7,79 (m, 2 H), 7,03 - 7,19 (m, 3 H), 4,27 - 4,47 (m, 1 H), 3,94 - 4,10 (m, 1 H), 3,00 - 3,45 (m, 10 H), 2,07 - 2,27 (m, 1 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 359 (M + H)⁺.

Ejemplo 240**25 (4aS)-3-(2-fluoroetilo)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

30 A una solución del Ejemplo 169 (430 mg, 2,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió K₂CO₃ (582 mg, 4,21 mmol) seguido de 1-bromo-2-fluoroetano (267 mg, 2,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de la adición de agua, salmuera y acetato de etilo. Se recogió y se concentró la capa orgánica. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,69 - 7,00 (m, 4 H), 4,64 (t, *J*=4,96 Hz, 1 H), 4,48 (t, *J*=4,76 Hz, 1 H), 4,28 - 4,43 (m, 1 H), 4,03 - 4,15 (m, 1 H), 2,97 - 3,21 (m, 3 H), 2,57 - 2,86 (m, 4 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 2,19 - 2,33 (m, 1 H), 1,80 - 2,08 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 251 (M + H)⁺.

Ejemplo 241**(4aS)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación alternativa del Ejemplo 226, sustituyendo el 2-bromo-6-metoxifenol por 2-bromo-6-metilfenol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,77 - 6,89 (m, 1 H), 6,47 - 6,61 (m, 2 H), 4,02 - 4,28 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,95 - 3,14 (m, 3 H), 2,68 - 2,91 (m, 3 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 1,79 - 1,97 (m, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 235 (M + H)⁺.

Ejemplo 242**40 (4aS)-3,8-dimetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

A una solución del Ejemplo 226 (50 mg, 0,229 mmol) en una solución tampón de pH 4 (10 mL, hecha a partir de 48 g de ácido acético y 30,5 g de acetato de sodio en 1 L de metanol) se añadió formaldehído (solución al 36%, 13,8 mg, 0,46 mmol) y resina de cianoborohidruro macroporosa (0,32 g, 0,69 mmol). La reacción se continuó agitando

durante 2 horas antes de la separación por filtración de la resina de cianoborohidruro macroporosa y la solución se concentró. El concentrado se basificó a pH = 10 con NaOH (1 M acuoso) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,69 - 6,86 (m, 3 H), 4,24 - 4,37 (m, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 1 H), 2,99 - 3,18 (m, 3 H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 2,46 - 2,55 (m, 1 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,02 - 2,16 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,79 - 1,99 (m, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 233 (M + H)⁺.

Ejemplo 243

(4aS)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

Ejemplo 243A

10 (3S)-1-bencil-3-[2-(2-bromo-5-metoxifenoxi)etil]piperazina

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-2-(4-bencilpiperazin-2-il)etanol (1,0 g, 4,5 mmol), 2-bromo-5-metoxifenol (1,0 g, 5,0 mmol), di-*terc.*-azodicarboxilato de butilo (1,57 g, 6,81 mmol), resina de trifenilfosfina soportada en polímero (4,354 g, 9,08 mmol) y tetrahidrofurano (30 mL). La reacción se agitó durante 16 horas. La resina se separó por filtración y la solución se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 243B

(4aS)-3-bencil-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

Un tubo sellado se cargó con el Ejemplo 243A (880 mg, 2,017 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (99 mg, 0,109 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (44,6 mg, 0,109 mmol), *terc.*-butóxido sódico (292 mg, 3,04 mmol) y tolueno (8 mL). El tubo sellado se purgó con N₂ y se calentó a 120°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 243C

(4aS)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

A una solución del Ejemplo 243B (276 mg, 0,851 mmol) en trifluoroetanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂-C (20%, húmedo, 55,2 mg, 0,393 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (30 psi) a 50°C durante 90 minutos, después de lo cual la mezcla se filtró a través de una membrana de nilón. La solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano). Después de la purificación el producto se disolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,5 mL). La solución ácida se concentró para dar el compuesto del título en forma de una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,90 (d, *J*=8,73 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J*=8,72, 2,78 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H), 4,40 - 4,56 (m, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 3,62 - 3,71 (m, 3 H), 2,90 - 3,37 (m, 7 H), 1,84 - 2,13 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 235 (M + H)⁺.

Ejemplo 244

(4aS)-9-fluoro-11-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2,4-difluoro-3-metilbenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,71 - 6,90 (m, 2 H), 4,38 - 4,59 (m, 1 H), 4,06 - 4,22 (m, 1 H), 2,90 - 3,38 (m, 7 H), 1,77 - 2,15 (m, 5 H); MS (ESI+) *m/z* 237 (M + H)⁺.

Ejemplo 245

40 (4aS)-8-fluoro-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 240, sustituyendo el Ejemplo 139 por el Ejemplo 169 y utilizando la purificación por HPLC (modificador acetato de amonio). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,70 - 6,94 (m, 3 H), 4,57 - 4,72 (m, 1 H), 4,43 - 4,55 (m, 1 H), 4,28 - 4,44 (m, 1 H), 4,12 -

4,26 (m, 1 H), 3,04 - 3,26 (m, 3 H), 2,56 - 2,86 (m, 4 H), 2,15 - 2,48 (m, 2 H), 1,83 - 2,12 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 269 (M + H)⁺.

Ejemplo 246

(4aS)-3-(2-fluoroetil)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 240, sustituyendo el Ejemplo 226 por el Ejemplo 169 y utilizando la purificación por HPLC (modificador acetato de amonio). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,68 - 6,87 (m, 3 H), 4,57 - 4,73 (m, 1 H), 4,43 - 4,56 (m, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 1 H), 4,05 - 4,20 (m, 1 H), 2,97 - 3,21 (m, 3 H), 2,55 - 2,85 (m, 4 H), 2,18 - 2,45 (m, 2 H), 1,78 - 2,03 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 265 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 247

(4aS)-8-(piridin-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

15 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo ácido piridin-4-ilborónico por ácido fenilborónico y el Ejemplo 138 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,80 (d, *J*=6,35 Hz, 2 H), 7,86 (d, *J*=6,74 Hz, 2 H), 7,09 - 7,27 (m, 3 H), 4,37 - 4,56 (m, 1 H), 4,02 - 4,19 (m, 1 H), 3,03 - 3,47 (m, 7 H), 2,07 - 2,32 (m, 1 H), 1,80 - 2,02 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 282 (M + H)⁺.

Ejemplo 248

(4aS)-8-(piridin-3-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

20 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo ácido piridin-3-ilborónico por el ácido fenilborónico y el Ejemplo 138 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (d, *J*=1,59 Hz, 1 H), 8,69 (dd, *J*=5,16, 1,19 Hz, 1 H), 8,10 - 8,30 (m, 1 H), 7,74 (dd, *J*=7,93, 5,16 Hz, 1 H), 7,05 - 7,22 (m, 3 H), 4,31 - 4,50 (m, 1 H), 4,00 - 4,14 (m, 1 H), 3,01 - 3,48 (m, 7 H), 2,09 - 2,28 (m, 1 H), 1,81 - 2,01 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 282 (M + H)⁺.

Ejemplo 249

25 (4aS)-8-(2-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

30 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo ácido tiofen-2-ilborónico por el ácido fenilborónico y el Ejemplo 138 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 - 7,59 (m, 3 H), 7,46 (dd, *J*=7,97, 1,53 Hz, 1 H), 6,93 - 7,13 (m, 3 H), 4,40 - 4,52 (m, 1 H), 4,16 - 4,27 (m, 1 H), 3,05 - 3,48 (m, 7 H), 1,97 - 2,13 (m, 1 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 287 (M + H)⁺.

Ejemplo 250

(4aS)-8-(3-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino [2,1-d][1,5]benzoxazepina

35 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo ácido tiofen-3-ilborónico por el ácido fenilborónico y el Ejemplo 138 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,69 (dd, *J*= 3,05, 1,36 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J*=5,09, 3,05 Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,21 (dd, *J*=7,46, 1,70 Hz, 1 H), 6,94 - 7,08 (m, 2 H), 4,33 - 4,44 (m, 1 H), 4,06 - 4,18 (m, 1 H), 3,04 - 3,45 (m, 7 H), 1,99 - 2,16 (m, 1 H), 1,82 - 1,94 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 287 (M + H)⁺.

Ejemplo 251

(4aS)-8-(2-furil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina

40 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187, sustituyendo ácido furano-2-ilborónico por el ácido fenilborónico y el Ejemplo 138 por Ejemplo

140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 - 7,78 (m, 1 H), 7,41 (dd, *J*= 7,54, 1,59 Hz, 1 H), 7,07 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 1 H), 6,88 (d, *J*= 2,78 Hz, 1 H), 6,55 - 6,61 (m, 1 H), 4,41 - 4,53 (m, 1 H), 4,20 - 4,31 (m, 1 H), 3,03 - 3,40 (m, 7 H), 1,98 - 2,12 (m, 1 H), 1,83 - 1,95 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 271 (M + H)⁺.

Ejemplo 252

5 (4a*S*,6*R*)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

Ejemplo 252A

(2*S*)-4-bencil-2-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carboxilato de *terc.*-butilo

10 A una solución de (S)-2-(4-bencilpiperazin-2-il)etanol (1,0 g, 4,54 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió trietilamina (0,95 mL, 6,81 mmol) y una solución de dicarbonato de di-*terc.*-butilo (1,19 g, 5,45 mmol) en diclorometano (10 mL). La reacción se agitó durante 16 horas. Se añadieron salmuera y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se recogió la capa orgánica. La capa orgánica se concentró sobre gel de sílice y la mezcla en crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 252B

(2*S*)-4-bencil-2-(2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de *terc.*-butilo

15 Un matraz de fondo redondo se cargó con N₂, dicloruro de oxalilo (1,55 g, 12,2 mmol) y diclorometano (5 mL). El matraz se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución de sulfóxido de dimetilo (1,7 mL, 24,3 mmol) en diclorometano (5 mL). La solución se agitó durante 30 minutos antes de la adición del Ejemplo 252A (1,3 g, 4,06 mmol) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota trietilamina (5,7 mL, 40,6 mmol) en diclorometano (5 mL). La solución de reacción se agitó una hora adicional antes de calentar a temperatura ambiente. Se añadieron a la solución agua y acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica, se secó con MgSO₄, y se concentró. El aldehído crudo se llevó adelante sin purificación adicional.

20

Ejemplo 252C

(2*S*)-4-bencil-2-(2-hidroxi-propil)piperazina-1-carboxilato de *terc.*-butilo

25 A una solución de yoduro de metilmagnesio (3 *M* en tetrahidrofurano, 1,6 mL, 4,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se añadió gota a gota el Ejemplo 252B crudo (1,3 g, 4,08 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos antes de calentar a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con acetato de amonio (acuoso), después de lo cual se añadió acetato de etilo. Se recogió y se concentró la capa orgánica. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó una mezcla de diastereómeros.

30 Ejemplo 252D

(2*S*)-4-bencil-2-(2-(2-bromofenoxi)propil)piperazina-1-carboxilato de *terc.*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 243A, sustituyendo el Ejemplo 252C por (S)-2-(4-bencilpiperazin-2-il)etanol y 2-bromofenol por 2-bromo-5-metoxifenol.

Ejemplo 252E

35 (3*S*)-1-bencil-3-[2-(2-bromofenoxi)propil]piperazina

A una solución del Ejemplo 252D en diclorometano (3 mL) se añadió HCl (4 *M* dioxano, 4 mL). La reacción se agitó durante 4 horas antes de la concentración de la solución de reacción. Se añadieron NaOH (1 *M* 10 mL) y diclorometano (10 mL) y se recogió la capa orgánica. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano) proporcionó el compuesto del título.

40

Ejemplo 252F**(4a*S*,6*R*)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina**

5 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 243B, sustituyendo el Ejemplo 252E por el Ejemplo 243A. Los diastereoisómeros se pueden separar después de la ciclación a través de cromatografía ultrarrápida (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos). El compuesto del título es el primer diastereómero de elución. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,84 - 7,00 (m, 3 H), 6,76 - 6,82 (m, 1 H), 4,50 - 4,62 (m, 1 H), 3,00 - 3,44 (m, 7 H), 1,70 - 2,00 (m, 2 H), 1,25 (d, *J*= 6,44 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 219 (M + H)⁺.

Ejemplo 253**10 (4a*S*,6*S*)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 252. El compuesto del título es el segundo diastereómero de elución. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,95 - 7,11 (m, 2 H), 6,76 - 6,93 (m, 2 H), 4,29 - 4,45 (m, 1 H), 3,55 - 3,77 (m, 2 H), 3,10 - 3,41 (m, 4 H), 2,65 - 2,82 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 1 H), 1,46 - 1,63 (m, 1H), 1,17 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 219 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 254**(4a*S*)-(8-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 254A****(4a*S*)-8-cloro-1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina-3-carboxilato de *terc.*-butilo**

20 A una solución del Ejemplo 138 (500 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (6 mL) y trietilamina (0,5 mL, 2,3 mmol) a 0°C se añadió dicarbonato de di-*terc.*-butilo (503 mg, 2,3 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente. La solución se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 254B**(4a*S*)-(8-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina**

25 Ejemplo 254A (0,43 g, 1,269 mmol), metanol-*d*₄ (20 mL) y trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol) se añadieron a Pd-C al 10% (0,086 g, 0,808 mmol) en un botella de presión de 50 mL y se agitó durante 3 horas bajo D₂ (40 psi) a temperatura ambiente. La solución cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos). El intermedio se disolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió HCl (4 *M*, dioxano, 2 mL). La solución se agitó durante 4 horas y la concentración proporcionó el compuesto del título en forma de la sal HCl. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,85 - 7,03 (m, 3 H), 4,26 - 4,46 (m, 1 H), 3,97 - 4,17 (m, 1 H), 2,89 - 3,49 (m, 7 H), 1,83 - 2,15 (m, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 206 (M + H)⁺.

30

Ejemplo 255**(4a*R*)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina****Ejemplo 255A****35 Ácido (2*R*)-2-amino-4-metoxi-4-oxobutanoico**

A una solución n de ácido D-aspártico (25 g, 187,8 mmol) suspendido en metanol (125 mL) a 0°C se añadió cloruro de tionilo (13,7 mL, 187,8 mmol) gota a gota. Después de la adición del cloruro de tionilo, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta que comenzó a formarse un precipitado y después se añadió dietiléter (700 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl.

40

Ejemplo 255B**Ácido (2*R*)-2-[(*terc.*-butoxicarbonil)amino]-4-metoxi-4-oxobutanoico**

A una solución del Ejemplo 255A (30,9 g, 168,3 mmol) en agua: solución de dioxano (100 mL: 200 mL) y Na₂CO₃ (35,7 g, 337 mmol) a 0°C se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo gota a gota (1 *M*, tetrahidrofurano, 185 mL). Una vez que la adición fue completa, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró. El concentrado se repartió entre agua y dietiléter y la capa acuosa se recogió. La solución acuosa se acidificó con HCl (1 *M*, acuoso). La solución acuosa acidificada se lavó con dietiléter. Este lavado con éter se combinó con la fracción de éter anterior. La solución de éter combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 255C**(3*R*)-4-[bencil(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-[(*terc.*-butoxicarbonil)amino]-4-oxobutanoato de metilo**

A una solución del Ejemplo 255B (31,28 g, 126,6 mmol) en diclorometano (500 mL) se añadió éster etílico de *N*-bencilglicina (24,46 g, 126,6 mol), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (24,3 g, 126,6 mmol), y piridina (70 mL). Después de la adición de los reactivos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución se concentró y después se repartió entre acetato de etilo y HCl (1 *M*, acuoso). Se recogió el disolvente orgánico y la fase acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo. El disolvente orgánico se combinó, se lavó con K₂CO₃ (2 *M* acuoso), se lavó con salmuera, y se secó con MgSO₄. La concentración de la solución seca proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 255D**[(2*R*)-4-bencil-3,6-dioxopiperazin-2-il]acetato de etilo**

A una solución del Ejemplo 255C (50,75 g, 120 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante la noche y después se concentró. Se añadió amoníaco (7 *N*, metanol, 250 mL) y la solución se calentó a 70°C durante 2 horas. La reacción se concentró y se añadió diclorometano (500 mL). La solución se agitó durante 10 minutos antes de separar la sal por filtración. Después, la solución se concentró y la purificación por cromatografía ultrarrápida (NH₃ 2 *N* al 3% en metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 255E**2-[(2*R*)-4-bencilpiperazin-2-il]etanol**

A una solución del Ejemplo 255D (9,2 g, 33,3 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) a 0°C se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (2 *M*, tetrahidrofurano, 50 mL). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió gota a gota agua (3,8 mL) en tetrahidrofurano (25 mL) a la solución, seguido de 3,8 mL de NaOH (15% acuoso) y más agua (11,4 mL). Los sólidos se separaron por filtración. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 255F**(4*aR*)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, sustituyendo 1-bromo-2-fluorobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno y el Ejemplo 255E por (S)-2-(4-bencilpiperazin-2-il)etanol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,85 - 7,05 (m, 3 H), 6,74 - 6,85 (m, 1 H), 4,29 - 4,45 (m, 1 H), 4,01 - 4,16 (m, 1 H), 3,21 - 3,48 (m, 4 H), 2,89 - 3,21 (m, 3 H), 1,87 - 2,14 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 223 (M + H)⁺.

Ejemplo 256**(4*aR*)-9-fluoro-2,3,4,4*a*,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 255, sustituyendo 1-bromo-2,4-difluorobenceno por 1-bromo-2-fluorobenceno. ¹RMN (300 MHz,

DMSO-*d*₆) 8 ppm 7,01 (dd, *J*=9,16, 6,10 Hz, 1 H), 6,74 - 6,84 (m, 1 H), 6,67 (dd, *J*=9,83, 3,05 Hz, 1 H), 4,42 - 4,60 (m, 1 H), 4,03 - 4,19 (m, 1 H), 2,96 - 3,49 (m, 7 H), 1,98 - 2,18 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 223 (M + H)⁺.

Ejemplo 257

5 (4a*R*)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 255, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-5-metilbenceno por 1-bromo-2-fluorobenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,79 (s, 1 H), 6,67 - 6,74 (m, 2 H), 4,26 - 4,37 (m, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 1 H), 2,95 - 3,37 (m, 7 H), 2,18 - 2,24 (m, 3 H), 1,94 - 2,08 (m, 1 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 219 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 258

(4a*R*)-10-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 255, sustituyendo 1-bromo-2,5-difluorobenceno por bromo-2-fluorobenceno por 1-bromo-2-fluorobenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,76 - 6,93 (m, 2 H), 6,60 - 6,76 (m, 1 H), 4,18 - 4,36 (m, 1 H), 3,96 - 4,15 (m, 1 H), 2,92 - 3,48 (m, 7 H), 1,96 - 2,13 (m, 1 H), 1,77 - 1,96 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 223 (M + H)⁺.

Ejemplo 259

(4a*R*)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 255, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno por 1-bromo-2-fluorobenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,71 - 6,80 (m, 1 H), 6,57 - 6,67 (m, 1 H), 4,34 - 4,48 (m, 1 H), 4,01 - 4,14 (m, 1 H), 2,93 - 3,42 (m, 7 H), 2,18 (s, 3 H), 1,94 - 2,10 (m, 1 H), 1,75 - 1,93 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 219 (M + H)⁺.

Ejemplo 260

(4a*R*)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

Ejemplo 260A

25 (4a*R*)-3-bencil-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 133A y 133B, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-4-clorobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno.

Ejemplo 260B

(4a*R*)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*d*][1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30D, sustituyendo el Ejemplo 260A por el Ejemplo 30C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 6,96 - 7,08 (m, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 4,36 - 4,52 (m, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 1 H), 2,96 - 3,56 (m, 7 H), 2,00 - 2,19 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 239 (M + H)⁺.

Ejemplo 261

35 (4a*R*)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino (2,1-*d*)[1,5]benzoxazepina

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 260, sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-5-clorobenceno por 1-bromo-2-fluoro-4-clorobenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,04 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 1 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 4,27 - 4,43 (m, 1 H), 4,02 - 4,18 (m, 1 H), 2,96 - 3,46 (m, 7 H), 1,97 - 2,17 (m, 1 H), 1,81 - 1,97 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 239 (M + H)⁺.

Ejemplo 262**(4aS)-(10-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino [2,1-d][1,5]benzoxazepina**

5 Ejemplo 140 (182 mg, 553 μ mol), metanol-*d*₄ (20 mL) y trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol) se añadieron a Pd(OH)₂-C al 20% (36,4 g, 0,26 mmol) en un botella de presión de 50 mL, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas bajo D₂ (40 psi) a temperatura ambiente. Después de la concentración, la purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,88 - 7,05 (m, 2 H), 6,77 - 6,85 (m, 1 H), 4,31 - 4,47 (m, 1 H), 4,02 - 4,17 (m, 1 H), 2,95 - 3,40 (m, 7 H), 1,95 - 2,16 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 206 (M + H)⁺.

Ejemplo 263**10 (4aS)-(9-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 262, sustituyendo el Ejemplo 179 por el Ejemplo 140. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,87 - 7,06 (m, 2 H), 6,75 - 6,86 (m, 1 H), 4,31 - 4,47 (m, 1 H), 4,01 - 4,17 (m, 1 H), 2,95 - 3,42 (m, 7 H), 1,96 - 2,14 (m, 1 H), 1,80 - 1,96 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 206 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 264**(4aS)-3-isopropil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

20 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78 sustituyendo el Ejemplo 169 por el Ejemplo 77 y acetona por el formaldehído. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,84 - 7,08 (m, 4 H), 4,36 - 4,52 (m, 1 H), 4,09 - 4,22 (m, 1 H), 3,49 - 3,81 (m, 4 H), 3,26 - 3,46 (m, 2 H), 2,85 - 3,16 (m, 2 H), 1,43 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H); MS (DCI) *m/z* 247 (M + H)⁺.

Ejemplo 265**(4aS)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

25 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 169 por el Ejemplo 77 y 1,3-difluoropropan-2-ona por formaldehído. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,86 - 7,09 (m, 4 H), 4,83 - 5,25 (m, 4 H), 4,35 - 4,51 (m, 1 H), 4,09 - 4,25 (m, 1 H), 3,20 - 3,99 (m, 7 H), 2,11 - 2,33 (m, 1 H), 1,76 - 1,94 (m, 1 H); MS (DCI) *m/z* 283 (M + H)⁺.

Ejemplo 266**(2R,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 255, sustituyendo el ácido L-aspártico por el ácido D-aspártico y 2-(bencilamino)propanoato de (R)-2-metilo por éster etílico de N-bencilglicina. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,84 - 7,01 (m, 3 H), 6,73 - 6,85 (m, 1 H), 4,35 - 4,51 (m, 1 H), 3,99 - 4,14 (m, 1 H), 2,80 - 3,28 (m, 6 H), 1,95 - 2,14 (m, 1 H), 1,66 - 1,85 (m, 1 H), 1,20 (d, *J*=6,44 Hz, 3 H); MS (DCI) *m/z* 219 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 267**(4aS)-(9,10-²H₂)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

40 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 254, sustituyendo el Ejemplo 214 por el Ejemplo 138. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,99 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 4,31 - 4,49 (m, 1 H), 4,00 - 4,18 (m, 1 H), 2,94 - 3,39 (m, 7 H), 1,95 - 2,15 (m, 1 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 207 (M + H)⁺.

Ejemplo 268**(4aR)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

5 El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo el Ejemplo 255 por el Ejemplo 77. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,87 - 7,06 (m, 3 H), 6,76 - 6,88 (m, 1 H), 4,38 - 4,54 (m, 1 H), 4,01 - 4,16 (m, 1 H), 3,02 - 3,63 (m, 7 H), 2,87 (s, 3 H), 1,95 - 2,15 (m, 1 H), 1,63 - 1,83 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 219 (M + H)⁺.

Ejemplo 269**(4aR)-3-(2-fluoroetilo)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 240, sustituyendo el Ejemplo 255 por el Ejemplo 169 y utilizando la purificación por HPLC (acetato de amonio modificado). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,79 - 7,00 (m, 3 H), 6,69 - 6,80 (m, 1 H), 4,60 - 4,73 (m, 1 H), 4,45 - 4,56 (m, 1 H), 4,30 - 4,45 (m, 1 H), 4,02 - 4,16 (m, 1 H), 2,97 - 3,22 (m, 3 H), 2,55 - 2,94 (m, 4 H), 1,82 - 2,11 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 251 (M + H)⁺.

Ejemplo 270**15 (4aR)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó como una sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 226, sustituyendo 2-bromo-6-fluorofenol por 2-bromo-6-metilfenol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,77 - 7,03 (m, 3 H), 4,33 - 4,56 (m, 1 H), 4,02 - 4,25 (m, 1 H), 2,94 - 3,47 (m, 7 H), 1,99 - 2,17 (m, 1 H), 1,82 - 2,00 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 223 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 271**(2S,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 255, sustituyendo el ácido L-aspártico por el ácido D-aspártico y 2-(bencilamino)propanoato de (S)-2-metilo por éster etílico de *N*-bencilglicina. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30%/diclorometano) seguido de la adición de HCl (4 M, dioxano, 1,5 mL) a la solución pura proporcionó el compuesto del título en forma de la sal HCl. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,97 - 7,06 (m, 1 H), 6,74 - 6,99 (m, 3 H), 4,15 - 4,31 (m, 1 H), 4,01 - 4,16 (m, 1 H), 3,37 - 3,74 (m, 3 H), 3,00 - 3,21 (m, 3 H), 2,40 - 2,56 (m, 1 H), 1,85 - 2,08 (m, 1 H), 1,36 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 219 (M + H)⁺.

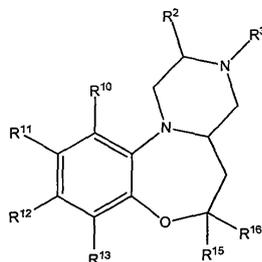
Ejemplo 272**30 (4aS)-11-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación alternativa del Ejemplo 226, sustituyendo 2-cloro-3-fluorofenol por 2-bromo-6-metilfenol. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,85-6,71 (m, 2 H), 6,62 (m, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 2,96-3,05 (m, 2 H), 2,86-2,71 (m, 3 H), 2,62-2,57 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 223,1 (M+H)⁺.

35 Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no han de ser tomados como limitaciones del alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ie):



(Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 R^2 es hidrógeno;
 R^{4a} y R^{5a} , cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;
 G^1 , cada vez que aparece, es independientemente arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los G^1 está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, ciano, $-G^3$, $-NO_2$, $-OR^{1b}$, $-O-$
10 $(CR^{4b}R^{5b})_m-G^3$, $-OC(O)R^{1b}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-SR^{1b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-C(OH)[(CR^{4b}R^{5b})_m-R^{4b}]_2$, $-N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-G^3$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, cianoalquilo y haloalquilo;
 R^a y R^b , cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;
20 R^{1b} y R^{3b} , cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;
 R^{2b} , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o haloalquilo;
 R^{4b} y R^{5b} , cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;
25 m , cada vez que aparece, es independientemente 1, 2, 3, 4 ó 5;
 G^3 , cada vez que aparece, es independientemente arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los G^3 está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, ciano, $-NO_2$, $-OR^{1b}$, $-OC(O)R^{1b}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-SR^{1b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, cianoalquilo y haloalquilo;
35 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo y $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$;
 R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, ciano, $-G^1$, $-G^2$, $-NO_2$, $-OR^{1a}$, $-O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$, $-O-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-N(R^b)(R^{3a})$, $-N(R^a)C(O)R^{1a}$, $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$, $-CR^{4a}=CR^{5a}-G^1$, cianoalquilo o haloalquilo; en donde
 R^{1a} y R^{3a} , cada vez que aparecen, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G^1 o $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$;
 R^{2a} , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, haloalquilo, G^1 o $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$;
50 G^2 , cada vez que aparece, es independientemente cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, en donde cada uno de los G^2 está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halógeno, ciano, $-NO_2$,

-OR^{1b}, -S(O)₂R^{2b}, -C(O)OR^{1b}, haloalquilo y oxo;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

en donde el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

en donde el cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces;

en donde el cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado a un anillo de cicloalquilo monocíclico o un sistema de anillo monocíclico puenteado, en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están enlazados por un puente de alquileo que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono;

en donde el cicloalquilo tricíclico es un cicloalquilo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes de los sistemas de anillo están enlazados por un puente de alquileo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

en donde el cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico está no sustituido o sustituido y está fijado al resto molecular parental a través de cualquier átomo no sustituible contenido dentro del sistema de anillo;

en donde el cicloalqueno es un grupo hidrocarbonado cíclico que contiene de 3 a 10 carbonos y 1 ó 2 dobles enlaces carbono-carbono;

en donde el haloalquilo es un grupo alquilo, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno;

en donde el heterociclo es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

en donde el heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en O, N y S;

en donde el heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico o un heterociclo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico, o un sistema de anillo de heterociclo monocíclico puenteado, en el que dos átomos no adyacentes del anillo están enlazados por un puente de alquileo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o un puente de alquilenilo de dos, tres o cuatro átomos de carbono;

en donde el heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico o un heterociclo bicíclico condensado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están enlazados por un puente de alquileo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o un puente de alquilenilo de dos, tres o cuatro átomos de carbono;

en donde el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico;

en donde el heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco miembros que contiene dos dobles enlaces e (i) un heteroátomo seleccionado de O o S o (ii) uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre; o

el heteroarilo monocíclico es un anillo de seis miembros que contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno;

en donde el heteroarilo bicíclico se selecciona del grupo que consiste en un heteroarilo monocíclico condensado a un fenilo, un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, un heteroarilo monocíclico condensado a un heteroarilo monocíclico y un heteroarilo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(4aS)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2-1-d][1,5]benzoxazepin-9-amina;

(4aS)-9-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-8-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-3-bencil-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-(2-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-(3-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

(4aS)-10-(2-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(4-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 5 (4aS)-10-[2-(metolsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 1-{2-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanona;
 2-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 10 3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenol;
 (4aS)-10-(2-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 15 (4aS)-10-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(piridin-3-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(piridin-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(ciclohex-1-en-1-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 20 (4aS)-10-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(2-feniletil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-isobutil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 25 (4aS)-9,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(trifluorometil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8,9-difluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 30 (4aS)-9-cloro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-metil-10-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-(3-furil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8,10-dicloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 35 (4aS)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-10-cloro-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-fluoro-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-metoxi-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 40 (4aS)-3-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-etil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 45 (4aS)-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3,8-dimetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-9-fluoro-11-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 50 (4aS)-8-fluoro-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-(2-fluoroetil)-8-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(piridin-4-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(piridin-3-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(2-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 55 (4aS)-8-(3-tienil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-8-(2-furil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS,6R)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS,6S)-6-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(8-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 60 (4aR)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-9-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-10-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-9-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-9-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 65 (4aR)-10-cloro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(10-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;

- (4aS)-(9-²H)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-isopropil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-(9,10-²H₂)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 5 (4aR)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-3-(2-fluoroetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aR)-8-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 (4aS)-11-fluoro-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 **4.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-10-il]fenil}etanol;
 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol;
 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-9-il]fenil}etanol;
 15 1-{3-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-8-il]fenil}etanol;
 1-{4-[(4aS)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepin-8-il]fenil}etanol;
 (2R,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina; y
 (2S,4aS)-2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[2,1-d][1,5]benzoxazepina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 **5.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, amida del mismo, para uso en el tratamiento de una afección, trastorno o déficit seleccionado entre el grupo que consiste en una disfunción cognitiva, síndrome de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades de adicción, obesidad, diabetes, psoriasis e hipertensión ocular
- 25 **6.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o una afección seleccionado entre el grupo que consiste en trastorno bipolar, depresión, ansiedad, esquizofrenia, déficits cognitivos de la esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, migraña, epilepsia, abuso de sustancias, trastornos alimenticios, obesidad, diabetes, disfunción sexual/disfunción eréctil, trastornos del sueño, psoriasis, enfermedad de Parkinson, dolor y lesión de la médula espinal, dolor, disfunción de la vejiga/incontinencia urinaria, abandono del tabaquismo, hipertensión ocular y enfermedad de Alzheimer.
- 30 **7.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, para uso en el tratamiento de la esquizofrenia o los déficits cognitivos de la esquizofrenia.
- 8.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en déficits en la memoria, conocimiento y aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, síndrome de falta de atención/hiperactividad, esquizofrenia, déficits cognitivos de la esquizofrenia, depresión, ansiedad, trastornos obsesivos compulsivos, enfermedad de Parkinson, epilepsia, migraña, trastornos del sueño, anorexia, bulimia, síndrome de intestino irritable, accidente cerebrovascular, traumatismo medular o cefálico y lesiones de la cabeza, adicción a las drogas y obesidad.
- 35 **9.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 40

Figura 1

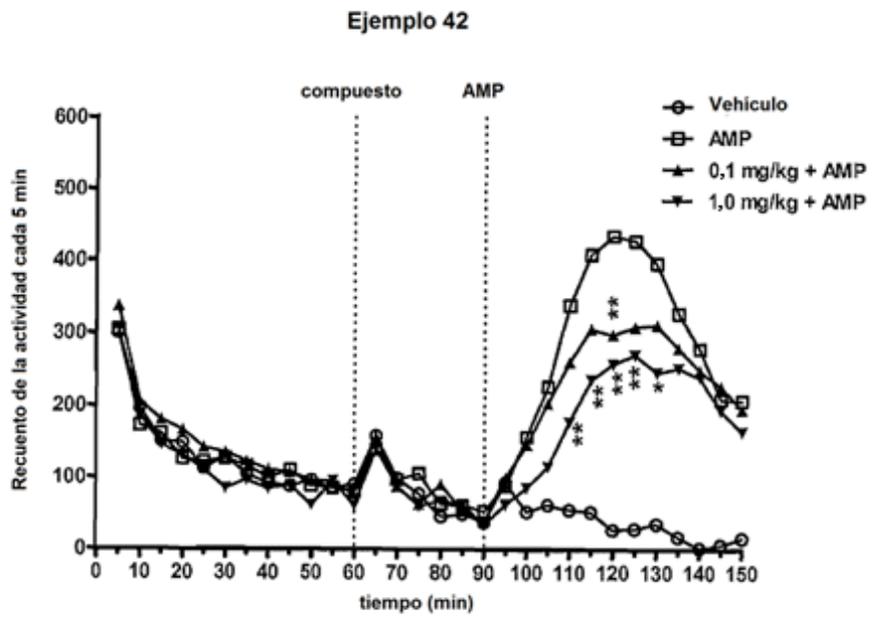


Figura 2a

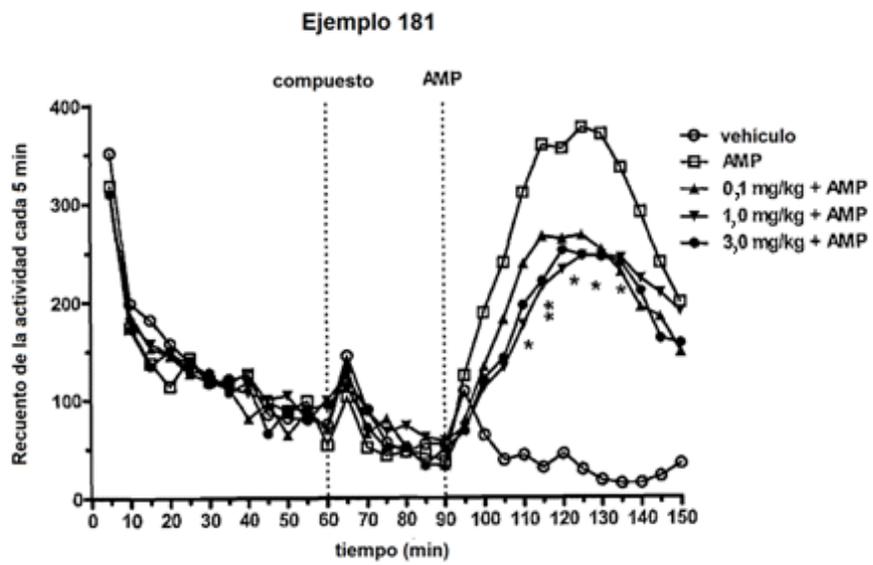


Figura 2b

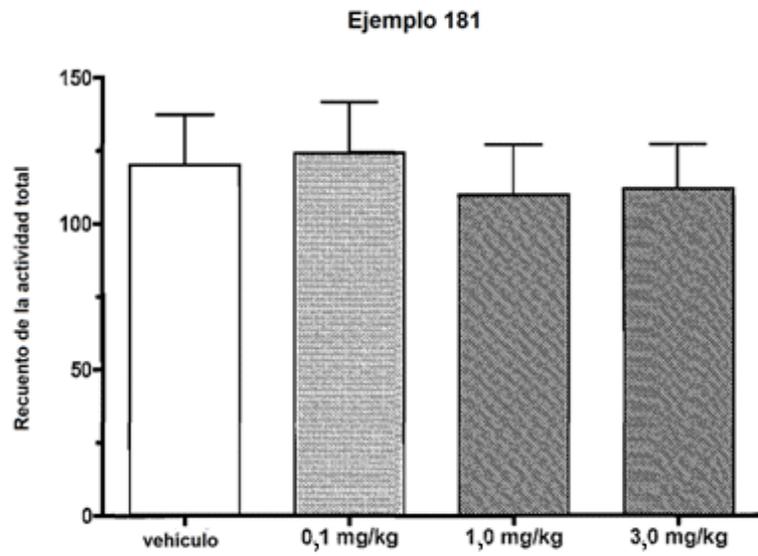


Figura 3a

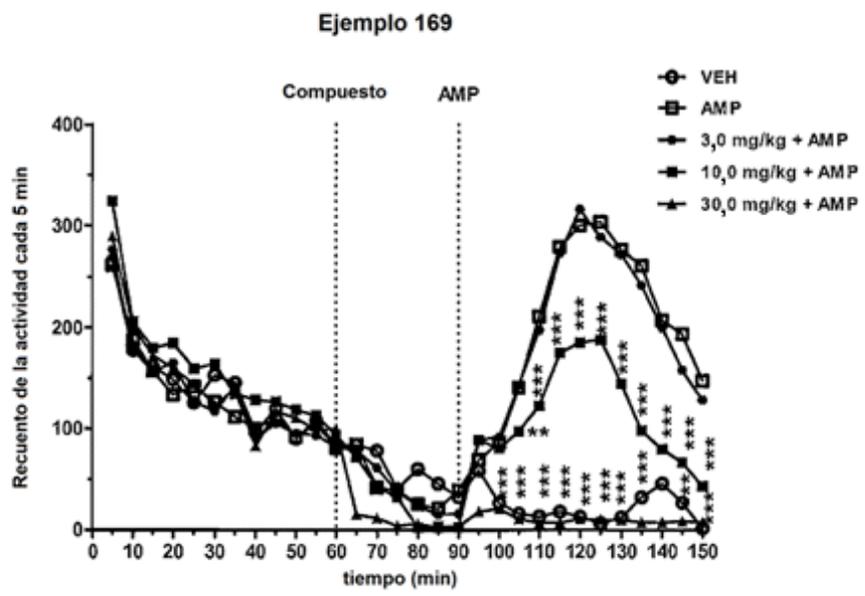


Figura 3b

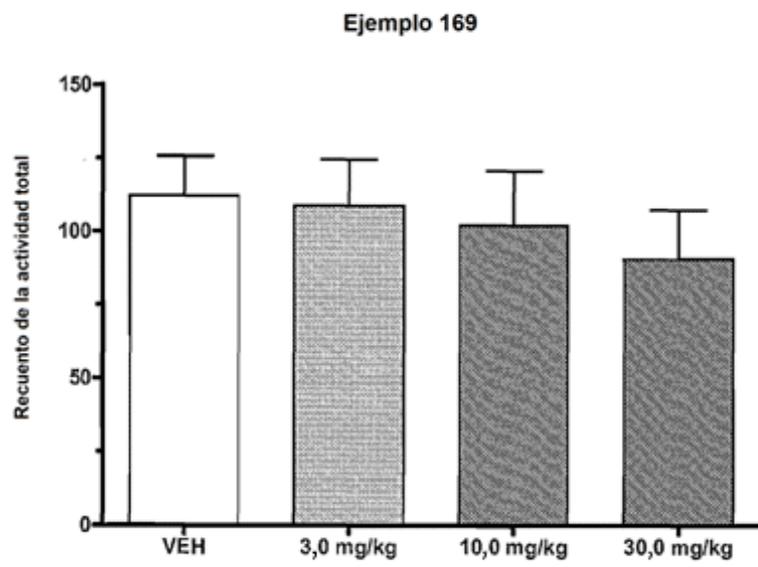


Figura 4

