



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 739**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02732459 .9**

96 Fecha de presentación : **06.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1370561**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2003**

54 Título: **Tetrahydro-pirazino[1,2-a]indoles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.**

30 Prioridad: **13.03.2001 GB 0106177**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2009

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH
VERNALIS RESEARCH LIMITED

72 Inventor/es: **Hebeisen, Paul;**
Mattei, Patrizio;
Muller, Marc;
Richter, Hans;
Roever, Stephan y
Taylor, Sven

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

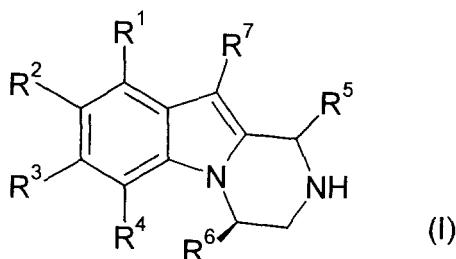
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Tetrahidro-pirazino[1,2-a]indoles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazina, a procedimientos e intermedios para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su empleo en medicina. Los compuestos activos de la presente invención son útiles en el tratamiento de obesidad y otros trastornos.

La invención se refiere particularmente a compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables



en donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfoxilo, arilsulfoxilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, amino, nitro, ciano, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, carboxi y heterociclilo.

con la condición de que por lo menos una de las fracciones R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R^6 es alquilo o cicloalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo-alquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, alcoxi-carbonilalquilo, ariloxicarbonilalquilo, formilo, alquilcarbonilo, alcoxi o alquiltio

para uso como sustancia terapéuticamente activa.

Se ha reconocido que la obesidad es un proceso de enfermedad influenciado por factores ambientales en donde los métodos de pérdida de peso tradicionales de dieta y ejercicio precisan ser suplementados con productos terapéuticos (S. Parker, "Obesity: trends and Treatments", Scrip Reports, PJB Publications Ltd, 1996).

Si alguien se clasifica como de sobrepeso u obeso se determina generalmente en base de un índice de masa corporal (BMI), que se calcula dividiendo el peso corporal (Kg) por altura al cuadrado (m^2). Así pues, las unidades de BMI son Kg/m^2 y es posible calcular la gama de BMI asociado con mortalidad mínima en cada década de vida. El sobrepeso se define como un BMI en la gama de 25-30 Kg/m^2 , y la obesidad como un BMI superior a 30 Kg/m^2 . Existen problemas con esta definición por cuanto no se tiene en cuenta la proporción de la masa corporal o sea músculo en relación a grasa (tejido adiposo). Teniendo esto en cuenta la obesidad puede definirse también en base del contenido de grasa corporal; superior al 25 y 30% en varones y hembras, respectivamente.

A medida que aumenta el BMI existe un riesgo aumentado de muerte a partir de una serie de causas que es independiente de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes con la obesidad son enfermedad cardiovascular (particularmente hipertensión), diabetes, particularmente diabetes del tipo II, (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), enfermedad de la vesícula biliar (particularmente cáncer) y enfermedad de reproducción. La investigación ha mostrado que aún una modesta reducción en el peso corporal puede corresponder a una reducción significativa en el riesgo de desarrollar insuficiencias coronarias.

Compuestos comercializados como agentes anti-obesidad incluyen Orlistat (XENICAL[®]) y Sibutramine. El orlistat (un inhibidor de lipasa) inhibe la absorción de grasa directamente y tiende a producir una alta incidencia de efectos secundarios desagradables (si bien relativamente inofensivos) tal como diarrea. Sibutramine (un inhibidor de reabsorción de 5-HT/noradrenalina mixto) puede aumentar la presión sanguínea y el ritmo cardíaco en algunos pacientes. Los inhibidores de liberación/reabsorción de serotonina fenfluramine (pondimin[®]) y dexfenfluramina (Redux[™]) se han revelado como reductores de la admisión de alimentos y peso corporal durante un período prolongado (superior a 6 meses). Sin embargo, ambos productos se retiraron después de informes sobre evidencia preliminar de anomalías

de válvulas del corazón asociado con su empleo. Por consiguiente existe una necesidad para el desarrollo de un agente anti-obesidad seguro.

Los agonistas receptores/agonistas parciales de 5-HT_{2C} no selectivos m-clorofenilpiperazina (mCPP) y trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP) han demostrado reducir la ingesta de alimentos en ratas (G.A. Kennett and G. Curzon, *Psychopharmacol.*, 1988, 96, 93-100; G.A. Kennett, C.T. Dourish and G. Curzon, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 141, 429-435) y acelerar la aparición de la secuencia de saciedad comportacional (S. J. Kitchener and C.T. Dourish, *Psychopharmacol.*, 1994, 113, 369-377). Recientes hallazgos a partir de estudios con mCPP en voluntarios humanos normales y sujetos obesos han demostrado también disminuciones en la ingesta de alimentos. Así pues, una dosis simple de mCPP disminuyó la ingesta de alimentos en voluntarios femeninos (A.E.S. Walsh *et al.*, *Psychopharmacol.*, 1994, 116, 120-122) y disminuyó el apetito y peso corporal de hombres y mujeres obesos durante tratamiento subcrónico durante un período de 14 días (P.A. Sargeant *et al.*, *Psychopharmacol.*, 1997, 133, 309-312). La acción anoréctica de mCPP está ausente en ratones mutantes narcotizados receptores de 5-HT_{2C} (L.H. Tecott *et al.* *Nature*, 1995, 374, 542-546) y se antagoniza mediante el antagonista receptor de 5-HT_{2C} SB-242084 en ratas (G. A. Kennett *et al.*, *Neuropharmacol.*, 1997, 36, 609-620). Parece por consiguiente que el mCPP disminuye la ingesta de alimentos vía una acción agonista en el receptor 5-HT_{2C}.

Otros compuestos que se han propuesto como anti-depresivos y antibióticos, por ejemplo 1, 2, 3, 4 incluyen tetrahidropirazino[1,2-a]indoles y etil 1-(2-aminoetil)indol-2-carboxilatos (Rajur *et al.*, (1989) *Indian J. Chem.*, 28B (12), 1065-1068), análogos de pirazidol tricíclicos (Grinev *et al.* (1984), *Khim. Farm. Zh.* 18(2), 159-163), derivados de 1-metilamino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (Andreeva *et al.* (1976), *Khim Farm. Zh.*, 10(11), 46-49), y análogos de mitomicina (Yamada *et al.* (1972), *Agr. Biol. Chem.*, 36(1), 106-111) son estructuralmente diferentes. Además, la Patente Estadounidense No. 3.317.524 describe 2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indoles estructuralmente diferentes como agentes antiinflamatorios, como depresivos del sistema nervioso central, como analgésicos y como anticonvulsivos.

Constituye un objeto de esta invención el proporcionar ligandos receptores de 5HT₂ de acción directa selectivos para uso en terapia y particularmente para empleo como agentes anti-obesidad. Constituye otro objeto de esta invención el proporcionar ligandos de acción directa selectivos para receptores de 5-HT_{2B} y/o 5-HT_{2C}, para uso en terapia y particularmente para uso como agentes anti-obesidad. Constituye otro objeto de esta invención el proporcionar ligandos receptores de 5-HY_{2C} de acción directa selectivos, de preferencia agonistas receptores de 5-HT_{2C}, para uso en terapia y particularmente para uso como agentes antiobesidad.

Los compuestos de fórmula (I) son también útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos que implican glucosa en sangre de plasma elevada, particularmente diabetes mellitus (incluyendo diabetes mellitus de tipo II o no dependiente de insulina (NIDDM); diabetes mellitus de Tipo I o dependiente de insulina (IDDM); y diabetes tipo III o relacionada con mal nutrición). La diabetes puede ser diabetes secundaria a enfermedad pancreática; o diabetes relacionada con uso de esteroides. Los compuestos de fórmula (I) son también útiles en el tratamiento y/o prevención de las secuelas de hiperglicemia; en el tratamiento y/o prevención de complicaciones diabéticas; y en el tratamiento de dependencia de insulina.

La invención es de particular uso en el tratamiento o prevención de diabetes mellitus (incluyendo diabetes mellitus de Tipo II o no dependiente de insulina (NIDDM); diabetes mellitus tipo I o dependiente de insulina (IDDM); y diabetes Tipo III o relacionada con malnutrición), y particularmente en el tratamiento o prevención de diabetes Tipo II.

La presente invención abarca el empleo de compuestos de conformidad con la fórmula I para el tratamiento agudo y/o crónico y/o prevención de trastornos que implican glucosa en sangre de plasma elevada, particularmente el tratamiento agudo y/o crónico de trastornos que implican glucosa en sangre de plasma elevada, y especialmente tratamiento agudo de trastornos que implican glucosa en sangre de plasma elevada.

La diabetes es una enfermedad en donde la capacidad del paciente para controlar los niveles de glucosa en la sangre está deteriorada, debido a que se ha perdido parcialmente la capacidad de responder apropiadamente a la acción de insulina. En la diabetes tipo II, con frecuencia referida como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), que afecta al 80-90% de todos los pacientes diabéticos en países desarrollados, los islotes de Langerhans en el páncreas todavía producen insulina. Son embargo, los órganos objetivo, principalmente músculo, hígado y tejido adiposo, exhiben una profunda resistencia al estímulo de insulina, así pues el cuerpo lo compensa produciendo niveles anormalmente altos de insulina. En las últimas etapas de la enfermedad, no obstante, decrece la secreción de insulina debido al agotamiento del páncreas.

El primer tratamiento corriente para la diabetes generalmente implica la adopción de una dieta baja en grasa y glucosa y la realización de ejercicio regular. Sin embargo, el cumplimiento puede moderarse y a medida que progresa la enfermedad el tratamiento con fármacos hipoglicémicos, por ejemplo sulfonilureas o metformin resulta necesario. Una nueva clase prometedora de fármacos se ha introducido recientemente que resensitiza pacientes a su propia insulina (resensitizadores de insulina), con lo que revierten los niveles de glucosa en sangre y triglicéridos a normales, y por lo tanto suprimen, o al menos reducen, la exigencia de insulina exógena. La troglitazona (ResulinTM) y rosiglitazona (AvandiaTM) pertenecen a la clase de las tiazolidindionas (TZD) de agonistas de PPAR γ y fueron los primeros representativos de la clase aprobada para tratamiento de NIDDM en varios países. Sin embargo, estos compuestos

sufren de efectos secundarios incluyendo rara pero severa toxicidad de hígado (como se aprecia con triglitazona), y aumento de peso corporal en humanos. Por consiguiente, se precisa urgentemente de nuevos fármacos mejores y más eficaces para el tratamiento de condiciones que implican hiperglicemia, particularmente NIDDM. Estudios recientes proporcionan evidencia de que coagonismo de PPAR α y PPAR γ resultarían en compuestos con potencial terapéutico mejorado, o sea con un efecto de perfil de lípidos mejorado sobre la cima de la normalización de niveles de glucosa e insulina (Keller and Wahli: Trends Endocrin. Metab. 1993; 4:291-296, Macdonald and Lane: Current Biology Vol. 5 pags. 618-621 (1995)). Los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse como fármacos eficaces para el tratamiento y prevención de diabetes, particularmente de diabetes mellitus no dependiente de insulina.

En la presente descripción el término “alquilo” solo o en combinación, significa un grupo de alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia un grupo de alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de alquilo de C₁-C₈ de cadena lineal y ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilos isoméricos, hexilos isoméricos, heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, de preferencia metilo, etilo propilo e isopropilo. Se prefiere particularmente metilo y etilo.

El término “cicloalquilo”, sólo o en combinación, significa un anillo cicloalquil con 3 a 8 átomos de carbono y de preferencia un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo de C₃-C₈ son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, ciclopentilo y ciclo-octilo de preferencia ciclopropilo y particularmente ciclo-pentilo.

El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquilo-O- en donde el término “alquilo” tiene el significado antes indicado, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario y butoxi terciario, de preferencia metoxi y etoxi.

El término “alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo de la fórmula alcoxi-C(O)-, en donde el término “alcoxi” es como se ha definido antes.

El término “alcoxycarbonilalquilo” se refiere a un grupo de la fórmula alcoxi-C(O)-alquilo, en donde el término “alcoxi” y “alquilo” son como se ha definido antes.

El término “ariloxi”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula arilo-O- en donde el término “arilo” tiene el significado antes indicado. Feniloxilo es un ejemplo de un grupo ariloxi de esta índole.

El término “ariloxycarbonilo”, solo o en combinación, se refiere a un grupo de la fórmula ariloxi-C(O)-, en donde el término “ariloxi” es como se ha definido antes.

El término “haloalquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo como se ha definido previamente, en donde uno o varios átomos de hidrógeno, de preferencia uno, dos o tres átomo(s) de hidrógeno se ha(n) sustituido por halógeno. Ejemplos de grupos de haloalquilo son trifluormetilo, pentafluormetilo y triclorometilo. Ejemplos preferidos son trifluormetilo y difluormetilo.

El término “haloalcoxi”, solo o en combinación, significa un grupo alcoxi como se ha definido previamente, en donde uno o varios átomos de hidrógeno, de preferencia uno, dos o tres átomo(s) de hidrógeno se ha(n) sustituido por halógeno. Ejemplos de grupos de haloalcoxi son trifluormetoxi, pentafluormetoxi y triclorometoxi.

El término “hidroxialquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo como se ha definido antes, en donde uno o varios átomos de hidrógeno, de preferencia uno, se ha(n) sustituido por hidroxilo. Se prefiere hidroxilo-metilo.

El término “alcoxialquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo como se ha definido antes, en donde uno o varios átomos de hidrógeno, de preferencia uno, se ha(n) sustituido por un grupo alcoxi como se ha definido previamente.

El término “carbonilo”, solo o en combinación, se refiere a un grupo de la fórmula -C(O)-.

Los términos “alquilcarbonilo” o “alcanoilo”, solo o en combinación, se refieren a un grupo de la fórmula alquilo-C(O)- siendo alquilo como se ha definido antes.

El término “alquiltio”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquilo-S- en donde el término “alquilo” tiene el significado antes indicado, tal como metilitio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio. Se prefiere metilitio y etiltio.

El término “ariltio”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula arilo-S- en donde el término “arilo” tiene el significado antes indicado. Feniltio es un ejemplo de un grupo ariltio de esta índole.

El término “sulfonilo”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula -S(O)₂-.

ES 2 320 739 T3

El término “sulfoxilo”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula -S(O)-.

El término “arilo”, solo o en combinación, significa un grupo de fenilo que comporta opcionalmente de uno a tres sustituyentes elegido cada uno, independientemente, entre alquilo, alcoxi, halógeno, carboxi, alcoxicarbonilo, amino-carbonilo, hidroxilo, amino, nitro y similares, tal como fenilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-ter.butoxifenilo, 4-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Se prefiere fenilo.

El término “heterociclilo”, solo o en combinación, significa un heterociclo de 5 a 10 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, de preferencia un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Si se desea, puede sustituirse es uno a tres átomos de carbono por halógeno, alquilo, alcoxi, oxo, etc. y/o en un átomo de nitrógeno secundario (o sea -NH-) por alquilo, cicloalquilo, aralcoxicarbonilo, alcanilo, fenilo o fenilalquilo o en un átomo de nitrógeno terciario (o sea =N-) por óxido, prefiriéndose halógeno, alquilo, cicloalquilo y alcoxi. Ejemplos de estos grupos de heterociclilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolilo, imidazoilo (por ejemplo imidazol-4-ilo y 1-benciloxycarbonil-imidazol-4-ilo), pirazoilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo, hexahidro-pirimidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo (por ejemplo 2-indolilo), quinolilo (por ejemplo 2-quinolilo, 3-quinolilo y 1-óxido-2-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo 1-isoquinolilo y 3-isoquinolilo), tetrahidroquinolilo (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolilo), 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolilo (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-isoquinolilo) y quinoxalinilo.

El término “amino”, solo o en combinación, se refiere al grupo -NH₂.

El término “halógeno” o “halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo y de preferencia flúor, cloro o bromo y particularmente flúor y cloro.

El término “carboxi”, solo o en combinación, significa un grupo -COOH.

El término “carboxialquilo” solo o en combinación, significa un grupo de alquilo como se ha descrito previamente en donde un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo carboxi. Se refiere el grupo de carboximetilo y particularmente carboxietilo.

El término “carbamoilo” se refiere a un grupo de la fórmula NH₂-C(O)-.

El término “carbamoilalquilo” se refiere al grupo NH₂-C(O)-alquilo, en donde el término “alquilo” es como se ha definido antes.

El término “formilo” se refiere al grupo -CH=O.

El término “ciano”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula -CN.

Ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son sales con ácidos minerales fisiológicamente compatibles tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos tal como ácido metansulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. Los compuestos de fórmula I pueden formar con los grupos carboxi libres sales con base fisiológicamente compatibles. Ejemplos de estas sales son sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y alquilamonio, tal como la sal de Na, KI, Ca o tetrametilamonio. El compuesto de fórmula I puede estar presente también en forma de anfóteros. Ejemplos preferidos de sales farmacéuticamente aceptables son sales clorhidrato y sales oxalato.

La invención incluye expresamente derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, particularmente ésteres farmacéuticamente aceptables de la fórmula I. Por ejemplo los grupos COOH pueden esterificarse en R¹ a R⁴ o R⁶. Los ésteres de alquilo o aralquilo son ejemplos de ésteres aceptables. Ésteres preferidos son los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. Se prefiere especialmente los ésteres de metilo y etilo.

Los compuestos de fórmula I pueden también solvataarse, por ejemplo hidratarse. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de preparación o puede tener lugar, por ejemplo, como una consecuencia de propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación).

El término “inhibidor de lipasa” se refiere a compuestos que son aptos para inhibir la acción de lipasas, por ejemplo lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo orlistat y lipstatin, como se describe en la patente Estadounidense N° 4.598.089, son inhibidores potentes de lipasas. Lipstatin es un producto natural de origen microbiano, y orlistat y es el resultado de una hidrogenación de lipstatin. Otros inhibidores de lipasa incluyen una clase de compuesto comúnmente referido como panclicins. Panclicins son análogos de orlistat (Mutoh *et al.*, 1994). El término “inhibidor de lipasa” se refiere también a inhibidores de lipasa unida por polímero por ejemplo descrito en la Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros se caracterizan porque se han sustituido con uno o más grupos que inhiben lipasas. El término “inhibidor de lipasa” también comprende sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de lipasa” se refiere de preferencia a orlistat.

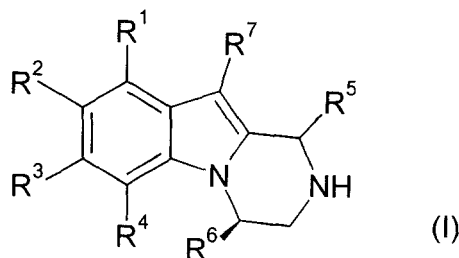
Orlistat es un compuesto conocido útil para el control o prevención de obesidad e hiperlipidemia. Véase la Patente estadounidense N° 4.598.089, concedida el 1° de julio de 1986, que también describe procedimientos para obtención de orlistat y la Patente Estadounidense N° 6.004.996, que describe composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas apropiadas se describen, por ejemplo, en las Patentes Internacionales WO 00/09122 y Wo 00/09123. Procedimientos adicionales para la preparación de orlistat se describen en las Patentes Europeas N°s 185.359, 189.577, 443.449 y 524.495.

Los compuestos de fórmula I pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tal como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereo-isoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

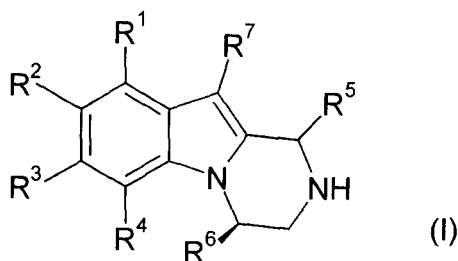
Las formas ópticamente activas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con absorbentes o eluentes quirales).

El término “átomos de carbono asimétrico (C*)” significa un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De conformidad con la Cahn-Ingold-Prelog-Convention el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración “R” o “S”.

Se prefieren los compuestos quirales de la fórmula (I),



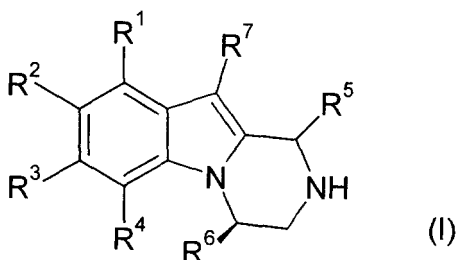
en donde R¹ a R⁷ son como se ha definido antes. La fórmula (I) significa que el átomo de carbono asimétrico C*



es de la configuración R o S. Se prefieren particularmente compuestos quirales de la fórmula (I), en donde C* es de la configuración R y en donde R⁶ significa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R¹ a R⁵ y R⁷ son como se definió anteriormente.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en donde R¹ a R⁷ son como se definió anteriormente y sus sales y esteres farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren los compuestos de conformidad con la fórmula I



en donde:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfoxilo, arilsulfoxilo, alquil-sulfonilo, arilsulfonilo, amino, nitro, ciano, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, carboxi y heterociclilo; con la condición de que por lo menos una de las fracciones R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no es hidrógeno,

R^5 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R^6 es alquilo o cicloalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilalquilo, formilo, alquilcarbonilo, alcoxi o alquiltio;

y sus sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida de la presente invención se refiere a los compuestos antes citados, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo.

En otra modalidad, los compuestos anteriores se caracterizan porque R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halógeno, alquilo, por ejemplo metilo y etilo, alcoxi, por ejemplo metoxi, halometilo y halometoxi, más preferentemente entre hidrógeno, cloro, flúor, bromo, trifluormetilo, metilo, etilo, metoxi y trifluormetoxi.

Se prefieren compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente, entre hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo y ciano. Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluormetilo y ciano. Compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se eligen independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, ciano y trifluormetilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula I, en donde R^4 es metilo o etilo y R^1 , R^2 , R^3 son hidrógeno.

Otros compuestos particularmente preferidos de conformidad con la fórmula I, en donde R^4 es flúor, ciano o trifluormetilo, y R^1 , R^2 , R^3 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno o metilo.

De preferencia R^5 en los compuestos anteriores es hidrógeno o alquilo, más preferentemente hidrógeno o metilo, y más preferentemente hidrógeno.

En una modalidad preferida adicional, los compuestos antes citados se caracterizan porque R^6 es alquilo o cicloalquilo, de preferencia alquilo, más preferentemente metilo o etilo. Se prefieren también compuestos de fórmula I, en donde R^6 es alquilo. Se prefieren particularmente compuestos de fórmula I en donde R^6 es metilo.

En otra modalidad preferida, los compuestos antes citados se caracterizan porque R^7 es hidrógeno, alquilo o alcoxi, más preferentemente hidrógeno, metilo o metoxi, aún más preferentemente hidrógeno o metilo y más preferentemente R^7 es hidrógeno.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) pueden elegirse del grupo constituido por:

(R)-6-etil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;

(R)-4-metil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]-indol;

(R)-7-bromo-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;

(R)-9-cloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;

(R)-7-cloro-8-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]-indol;

(R)-4,8-dimetil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;

(R)-7,8-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]indol;

(R)-6,9-diflúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]-indol;

(R)-6-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;

ES 2 320 739 T3

(R)-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;
 (R)-8-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;
 5 (R)-7-bromo-9-flúor-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;
 (R)-7-cloro-10-metoxi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]-indol;
 (R)-7-cloro-4,6-10-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]-indol;
 10 (R)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;
 (R)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;
 (R)-4-metil-6-trifluormetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;
 15 (R)-7-cloro-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol;
 20 (R)-4-metil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-7-cloro-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-4-metil-7,9-bis-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 25 (R)-7-cloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-4,6,9-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 30 (R)-4,6,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-7-cloro-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 35 (R)-8-flúor-1-metil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-8-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 40 (R)-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-4,7,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-7-cloro-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 45 (R)-7,8-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-4-metil-6-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 50 (R)-7-flúor-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-6-bromo-8-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-8-flúor-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 55 (R)-6-etil-8-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-7-cloro-4,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 60 (R)-6,7-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-10-etoxi-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-10-metoxi-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 65 (R)-4,7,9-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;

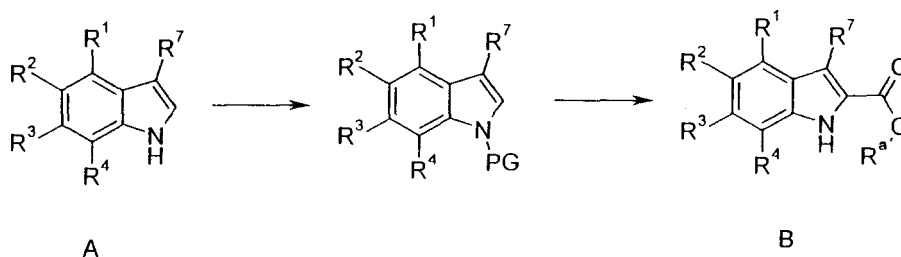
(R)-6-bromo-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-8-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 5 (R)-6-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-6-carbonitrilo;
 (R)-6-cloro-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 10 (R)-6-flúor-4,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-6-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 15 (R)-6-cloro-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-10-metil-2,3,7,8,9,10-hexahidro-1H-8,10a-diazaciclopenta[c]fluoreno;
 (R)-7-bromo-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 20 (R)-7-cloro-6-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-4,6,10-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 25 (R)-8-bromo-7-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (S)-(7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-4-il)-metanol; y
 (S)-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-4-il)-metanol.

El compuesto más preferido puede elegirse del grupo constituido por:

(R)-6-etil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 35 (R)-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-7-cloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 40 (R)-4-metil-6-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-6-etil-8-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-8-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 45 (R)-6-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol;
 (R)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-6-carbonitrilo; y
 50 (R)-4,6-10-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol.

Adicionalmente, constituyen un objeto de la presente invención procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la fórmula I. Los sustituyentes e índices utilizados en los Esquemas de reacción siguientes tienen el significado antes indicado a menos que se indique lo contrario.

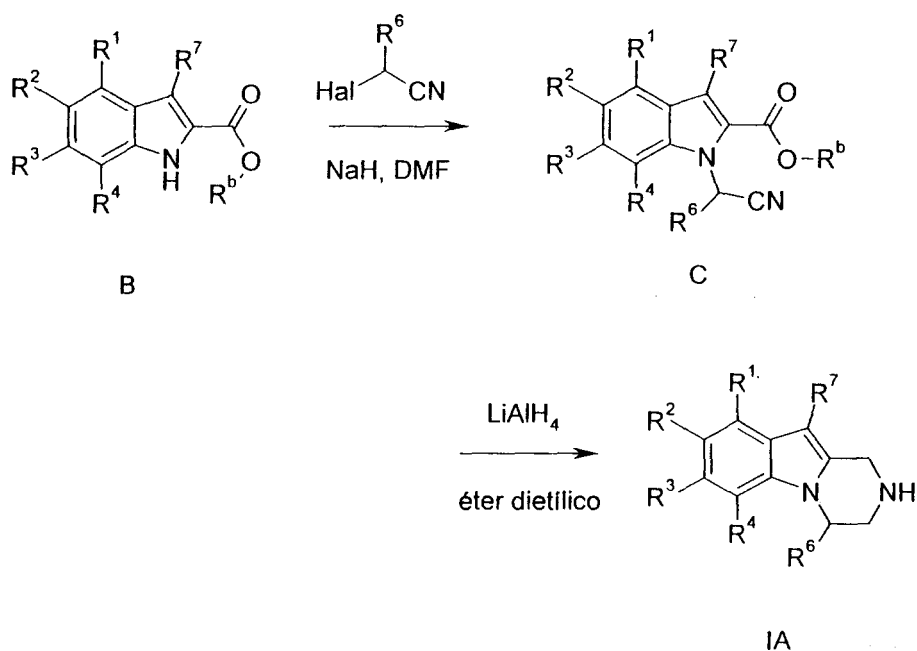
Esquema de reacción 1



Pueden prepararse indoles de fórmula A con métodos conocidos en el arte, (por ejemplo T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 1997 o "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 25, 1972 o Joule, J.A. "Indoles, isoindoles, their reduced derivatives, and carbazoles". Rodd's Chem. Carbon Compd. 1997 o G.W. Gribble, J. Chem. Soc. Perkin I 2000, 1045).

Pueden prepararse indol-2-carboxilatos de la fórmula B con métodos conocidos en el arte (véase antes) o alternativamente a partir de indoles de fórmula A protegiendo primero el indol nitrógeno con un grupo protector apropiado (PG; por ejemplo ter-butoxicarbonilo (Boc)), tratando el derivado de indol protegido con una base apropiada bajo condiciones anhidras (por ejemplo con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina lítica en THF), haciendo reaccionar el anión intermedio con un cloroformato (por ejemplo etil cloroformato) y separando el grupo protector (por ejemplo mediante tratamiento con ácido para el grupo protector Boc). R^a en el Esquema de reacción 1 es un grupo de alquilo, de preferencia un grupo de alquilo inferior, de preferencia metilo o etilo.

Esquema de reacción 2

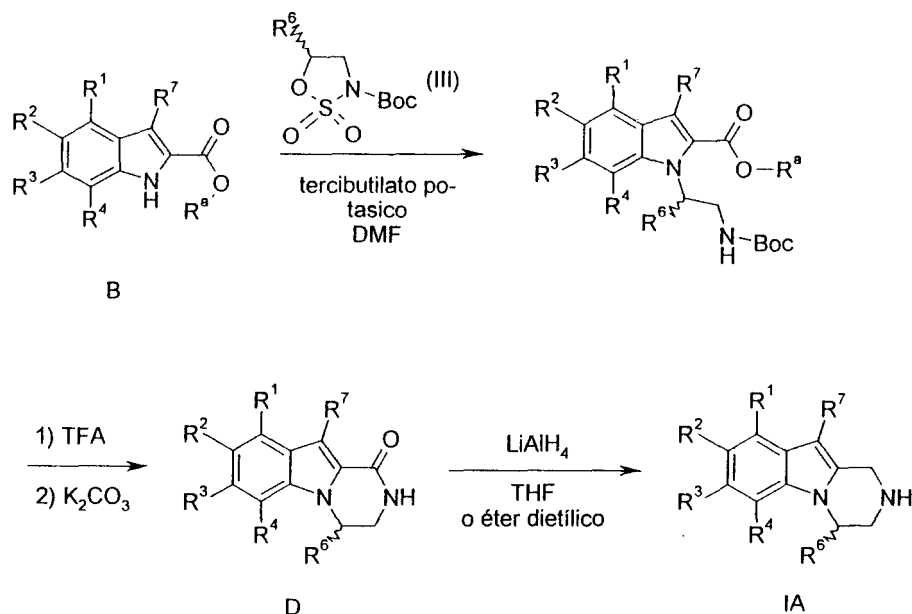


Los tetrahidro-pirazinoindoles de fórmula IA pueden prepararse con un procedimiento en donde el indol-2-carboxilato de fórmula B se hace reaccionar primero con un alfa halo alcaninitrilo (por ejemplo 2-bromo propionitrilo) en un disolvente apropiado (por ejemplo DMF) con una base apropiada (por ejemplo NaH). El intermedio C se reduce y cicliza al tetrahidro-pirazino-indol IA mediante reacción con un agente reductor apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo $LiAlH_4$ en THF o dietiléter). R^b en el Esquema de reacción 2 es un grupo alquilo, de preferencia un grupo de alquilo inferior, de preferencia metilo o etilo.

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 320 739 T3

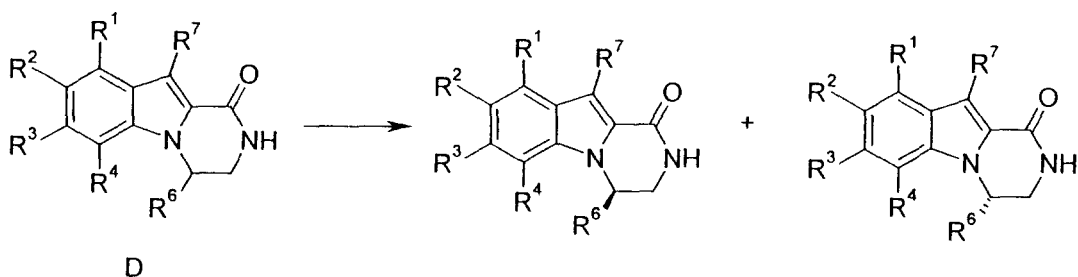
Esquema de reacción 3



Los tetrahydro-pirazinoindoles de fórmula IA pueden prepararse también con un procedimiento en donde el indol-2-carboxilato de fórmula B se hace reaccionar primero con el Boc-sulfamato (III) hasta ahora desconocido en un disolvente apropiado (por ejemplo DMF) con una base apropiada (por ejemplo ter-butilato potásico o hidruro sódico) seguido de separación del grupo protector Boc y cierre de anillo en presencia de base (por ejemplo carbonato potásico). La estereoquímica del átomo de carbono unido a R^6 es Boc-sulfamato III se invierte (>90% e.e.) en esta secuencia reaccional. Se reduce la amida intermedia (D) con un agente reductor apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo $LiAlH_4$ en éter dietílico o complejo de borano-dimetilsulfuro en THF). R^a en el Esquema de reacción 3 es un grupo de alquilo, de preferencia un grupo de alquilo inferior, de preferencia metilo o etilo.

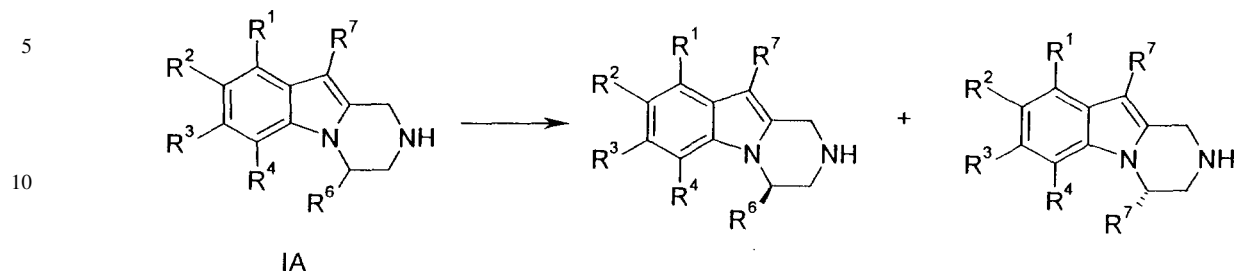
Si en este procedimiento se utiliza Boc-sulfamato III racémico pueden obtenerse los enantiómeros de D intermedio, por ejemplo mediante HPLC quiral preparativa como se expone en el Esquema de reacción 4.

Esquema de reacción 4



Los enantiómeros de tetrahydro-pirazinoindoles IA pueden obtenerse utilizando un sulfamato quiral (III) o mediante separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa o mediante cristalización con ácidos quirales apropiados, separación de las sales diastereoméricas y aislamiento de los enantiómeros de estas sales. Un acceso alternativo a los enantiómeros de pirazinoindoles IA implica la separación de los enantiómeros del precursor C, por ejemplo mediante HPLC quiral preparativa.

Esquema de reacción 5



15

Los derivados de indol F pueden prepararse de conformidad con el Esquema de reacción 6, a partir de o-yo-

20

doanilinas protegidas (un grupo protector apropiado, PG¹, es, por ejemplo N-metoxicarbonilo mediante reacción de acoplamiento cruzado con carbinos apropiadamente sustituidos y opcionalmente protegidos (grupos protectores pre-

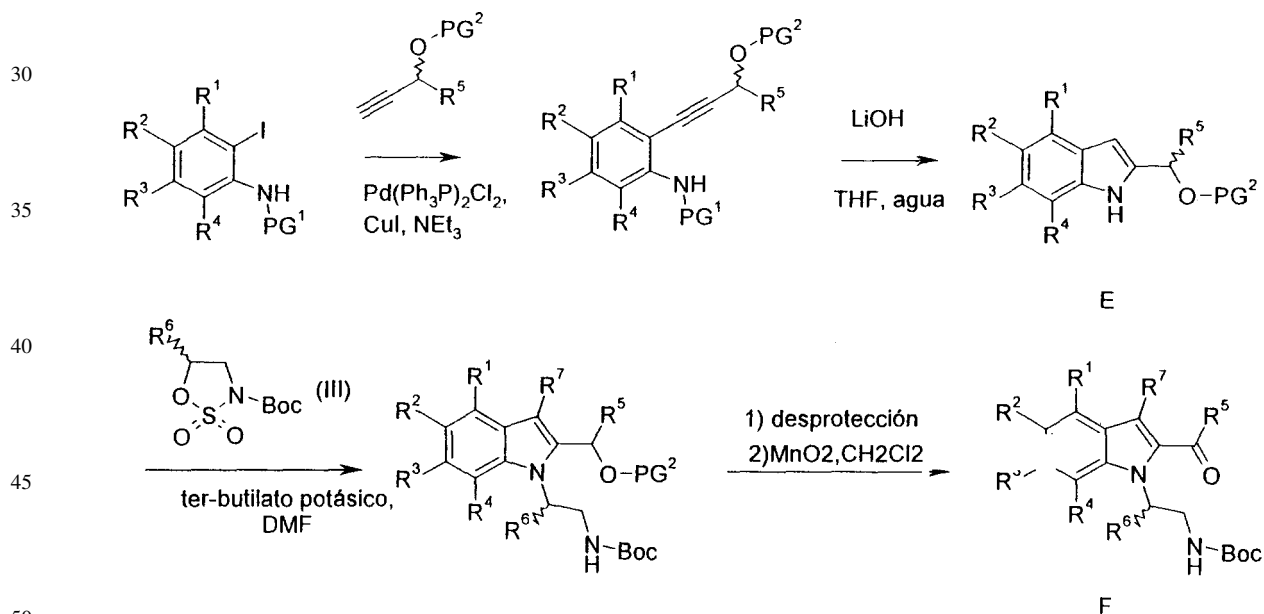
25

feridos son silil éteres, especialmente preferido es el ter-butil-dimetilsililo). La reacción se desarrolla en presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo dicloruro de paladio de bis-trifenilfosfina y yoduro de cobre (I) como co-

30

catalizador) en un disolvente apropiado (por ejemplo trietilamina). El intermedio se trata con una base (por ejemplo LiOH en THF/agua) para dar el derivado de indol E.

Esquema de reacción 6



55

La alquilación de E con Boc-sulfamato (III) hasta ahora desconocido en un disolvente apropiado (por ejemplo DMF) en presencia de una base apropiada (por ejemplo NaH o ter-butilato potásico), seguido de desprotección del alcohol (por ejemplo con fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente (por ejemplo THF) y oxidación del alcohol (por ejemplo con dióxido de manganeso en diclorometano) conduce al intermedio F. La estereoquímica del átomo

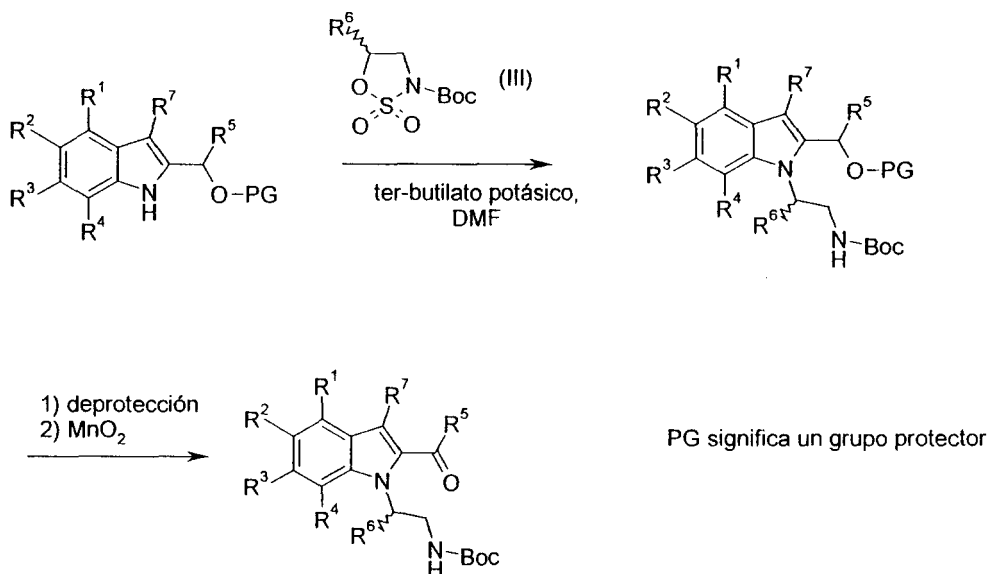
60

de carbono unido a R⁶ en Boc-sulfamato III se invierte (>90% e.e.) en esta secuencia de reacción.

65

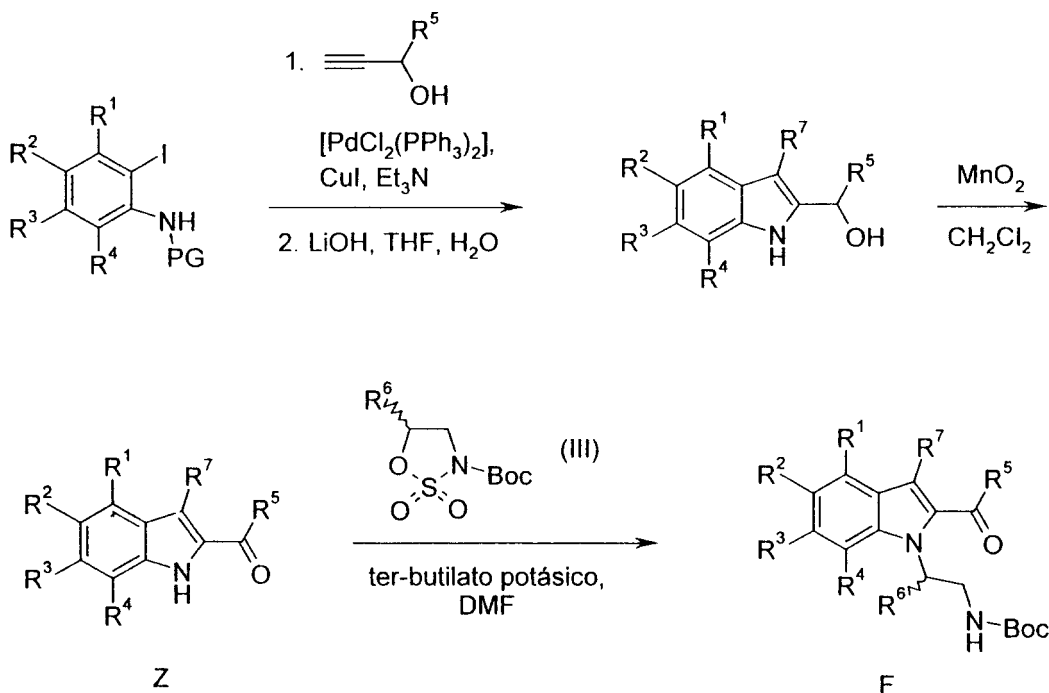
ES 2 320 739 T3

Esquema de reacción 7



Los derivados de indol F pueden prepararse también de conformidad con el Esquema de reacción 7bis, a partir de o-yodoanilinas protegidas (un grupo protector apropiado, PG¹, es, N-metoxicarbonilo mediante reacción de acoplamiento cruzado con derivados de alcohol propargílico en presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo dicloruro de paladio de bis-trifenilfosfina y yoduro de cobre (I) como co-catalizador) en un disolvente apropiado (por ejemplo trietilamina), seguido de tratamientos con una base (por ejemplo LiOH en THF/agua). El intermedio alcohólico se oxida, por ejemplo, con dióxido de manganeso para dar el derivado de indol Z. La alquilación de Z con Boc-sulfamato (III) en un disolvente apropiado (por ejemplo DMF) con una base apropiada (por ejemplo ter-butilato potásico o NaH) conduce al intermedio F. La estereoquímica del átomo de carbono unido a R⁶ en Boc-sulfamato III se invierte (>90% e.e.) en esta reacción.

Esquema de reacción 7 bis



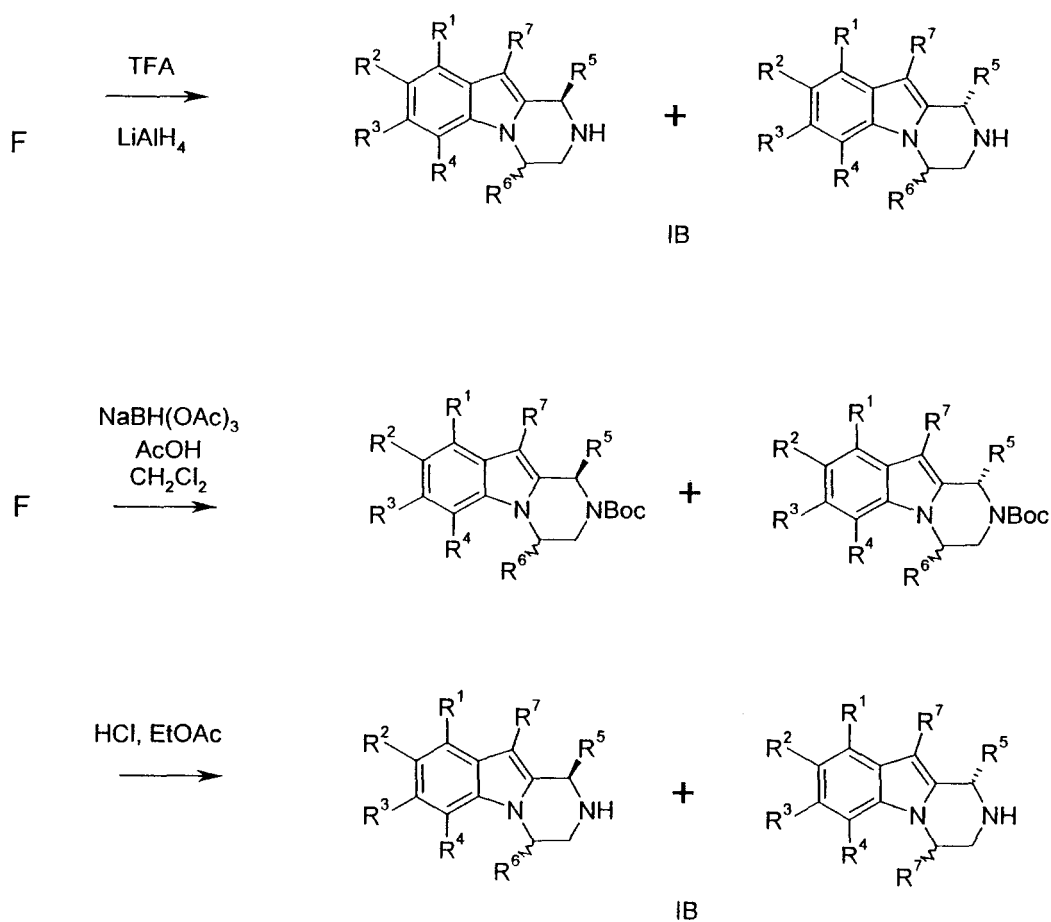
PG es un grupo protector

ES 2 320 739 T3

Estos intermedios de fórmula F pueden procesarse adicionalmente a compuestos de fórmula IB mediante

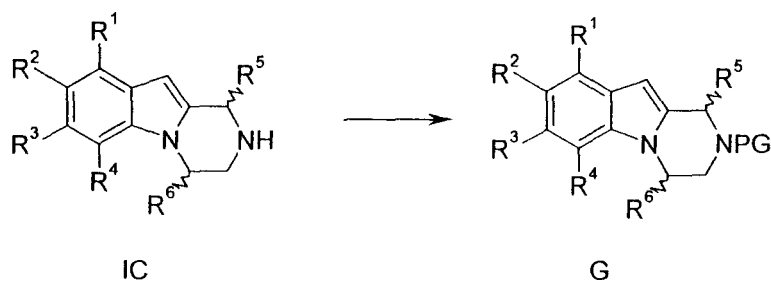
- separación del grupo protector Boc (por ejemplo, con ácido trifluoroacético) para dar un intermedio imínico que no se aísla sino que se reduce directamente con hidruro de litio aluminio para dar IB como una mezcla separable de epimeros,
- o aminación reductiva directa (por ejemplo con triacetoxiborohidruro sódico, tamices moleculares y ácido acético en un disolvente apropiado, por ejemplo diclorometano) seguido de separación de l grupo protector (por ejemplo con ácido clorhídrico en acetato de etilo) como se expone en el Esquema de reacción.

Esquema de reacción 8



Puede introducirse una variedad de sustituyentes R^7 , de preferencia aquellos grupos funcionales que no toleran los métodos descritos para la síntesis de pirazinoindol, a partir de pirazinoindol IC. Para este fin el nitrógeno amínico de IC se protege, por ejemplo, como el ter-butil carbamato (grupo protector PG) para generar el compuesto G.

Esquema de reacción 9

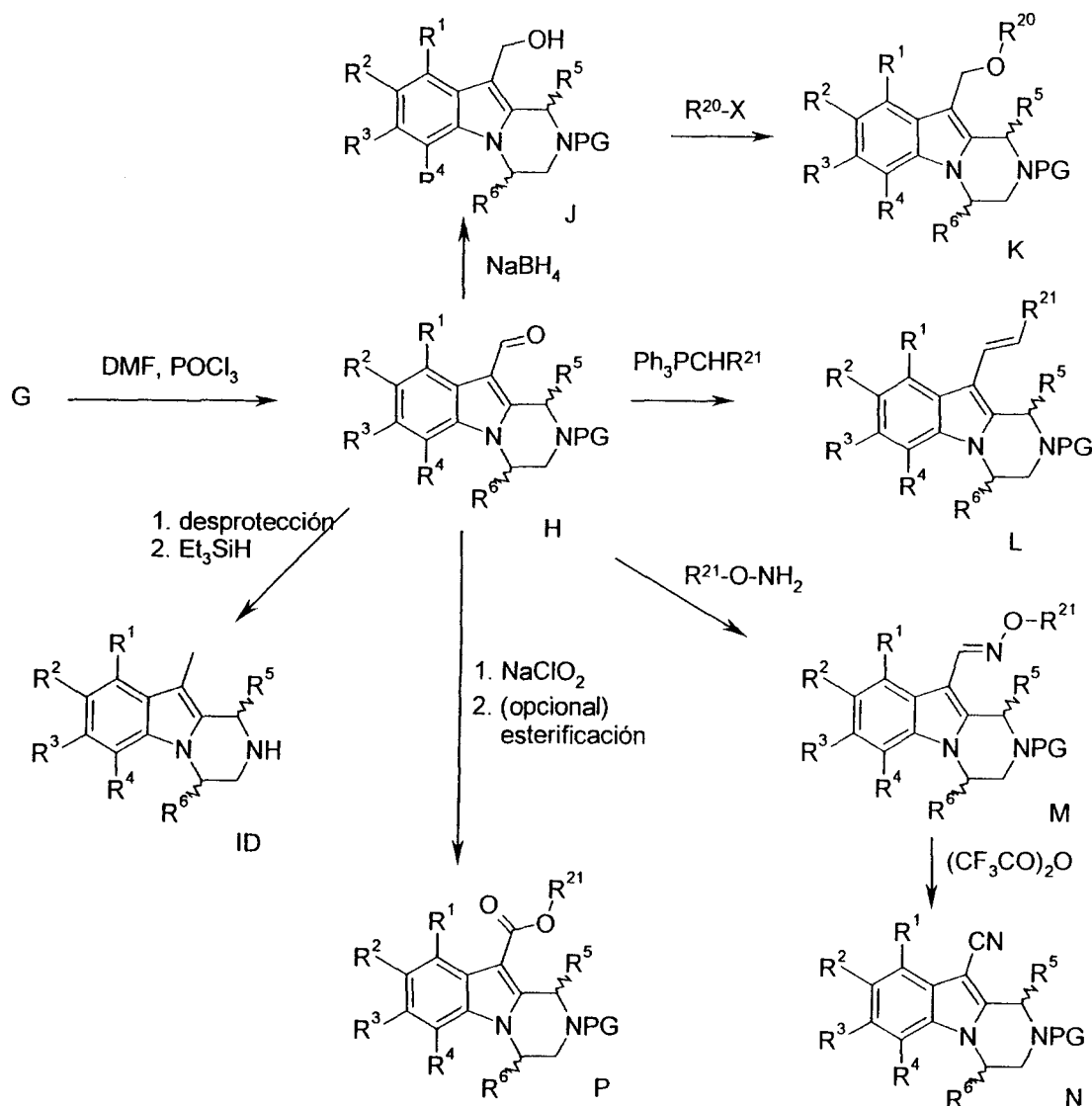


Varios ejemplos para la elaboración del compuesto G se destacan en los Esquemas de reacción 10 y 11 (otros sustituyentes, R^7 , pueden introducirse utilizando métodos conocidos en el arte (por ejemplo, A. R. Katritzky *et al.* (eds.), "Indoles" (Best Synthetic Methods), Academic Press, London, 1996, págs. 105-134):

a) reacción de Vilsmeier (DMF- POCl_3) proporciona aldehído H que puede convertirse, por ejemplo, en:

- a1) derivado alcohólico J (mediante reducción, por ejemplo con NaBH_4), que puede alquilarse con un compuesto, $\text{R}^{20}\text{-X}$, para producir K (R^{20} es alquilo, cicloalquilo, y X es un grupo de partida, de preferencia Br o I);
- a2) olefina L (mediante, por ejemplo, tratamiento con un fosforano, $\text{Ph}_3\text{P=CHR}^{21}$), en donde R^{21} es H, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, arilo).
- a3) 10-metil-tetrahidro pirazino[1,2-a]indol ID (mediante desprotección, por ejemplo con cloruro de hidrógeno en acetato de etilo en el caso de $\text{PG} = \text{Boc}$, seguido de reducción, por ejemplo, con trietilsilano;
- a4) hidroxilimino y oxima M (mediante condensación con hidroxilamina o un hidroxilamina-O-éter respectivamente), que puede transformarse en nitrilo N, por ejemplo, mediante tratamiento con anhídrido trifluoroacético; y
- a5) derivado de ácido carboxílico P mediante oxidación, por ejemplo con clorito sódico, opcionalmente seguido de esterificación con alcoholes, R^{21}OH .

Esquema de reacción

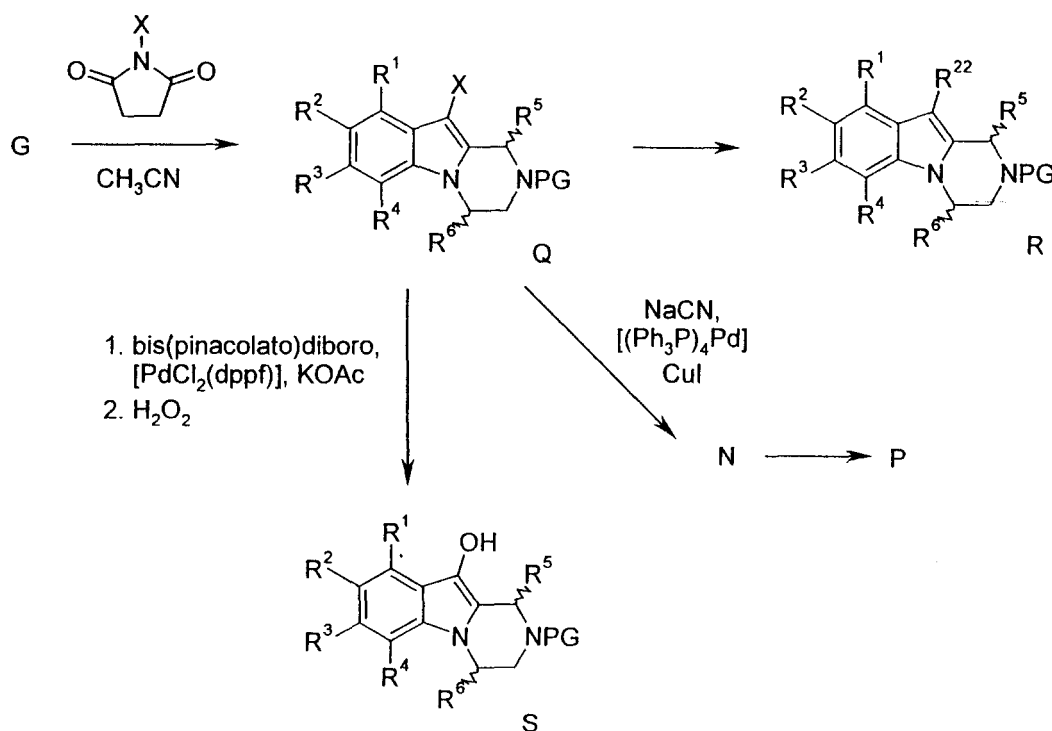


ES 2 320 739 T3

b) Halogenación (de preferencia con N-yodosuccinimida o N-bromosuccinimida en acetonitrilo) da haluro Q, que puede convertirse adicionalmente, por ejemplo, en

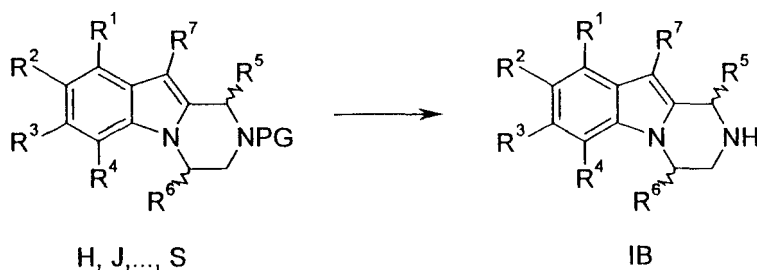
- b1) compuesto R, mediante reacción de acoplamiento cruzado (R^{22} = alquilo, arilo, alquenilo, alquínilo) utilizando métodos conocidos en el arte (por ejemplo F. Diederich, P. J. Stang (eds.), Metal Catalysed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998);
- b2) nitrilo N, mediante reacción, por ejemplo, con NaCN en presencia de $[(Ph_3P)_4Pd]$ y CuI en acetonitrilo), que puede elaborarse, por ejemplo, en derivado de ácido carboxílico, P; y
- b3) compuesto S, por ejemplo reacción de acoplamiento cruzado con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $[PdCl_2(dppf)]$, y una base, por ejemplo acetato potásico, seguido de oxidación del intermedio de ácido borónico con peróxido de hidrógeno.

Esquema de reacción 11



Disociación del grupo protector en los compuestos H, J, K, L, M, N, P, Q, R o S (por ejemplo con ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente apropiado tal como acetato de etilo en el caso de PG=Boc) da tetrahidropirazino[1,2-a]indoles IB.

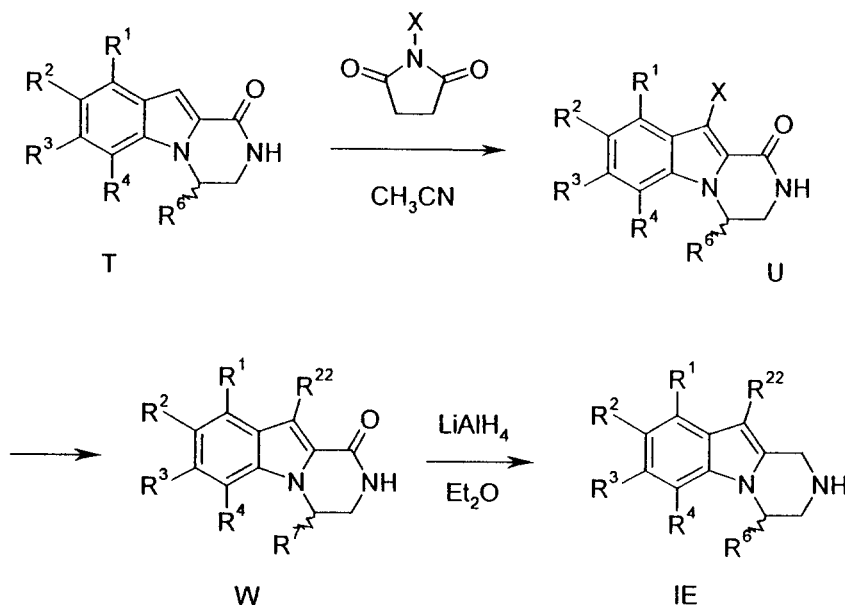
Esquema de reacción 12



Pueden prepararse también tetrahidropirazino[1,2-a]indoles de fórmula IE como se muestra en el Esquema de reacción 13. La amida T se halogena (de preferencia con N-yodosuccinimida o N-bromosuccinimida en acetonitrilo) para producir el compuesto U, que se somete a reacción de acoplamiento cruzado utilizando métodos conocidos en el arte (por ejemplo, F. Diederich, P. J. Stang (eds.), Metalcatalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1988). Reducción del producto de acoplamiento cruzado W (por ejemplo, con $LiAlH_4$ en Et_2O da IE con R^{22} definido como se ha indicado antes.

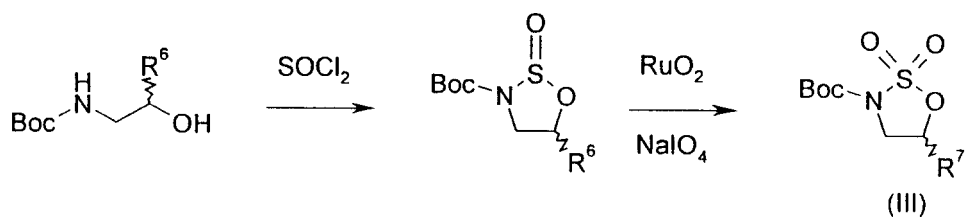
ES 2 320 739 T3

Esquema de reacción 13



Grupos funcionales R^1 a R^4 que no toleran los métodos descritos para la síntesis de pirazino-indol pueden prepararse a partir de estos grupos funcionales que lo hacen con métodos conocidos en el arte (por ejemplo March, Advanced Organic Chemistry 4ª edición o Comprehensive Organic Functional Group Transformations, 1995).

Esquema de reacción 14

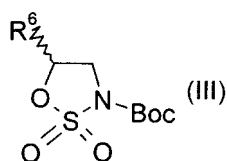


El Boc-sulfamidato III hasta ahora desconocido puede prepararse de conformidad con el Esquema de reacción 14 tratando derivados de etanolamina Boc-protectados con cloruro de tionilo en un disolvente apropiado por ejemplo THF o acetato de etilo en presencia de una base apropiada, por ejemplo trietilamina o imidazol y oxidando el intermedio (por ejemplo con metaperyodato sódico y óxido de rutenio (IV) en un disolvente apropiado (por ejemplo acetato de etilo).

La estereoquímica del átomo de carbono unido a R^6 permanece sin cambio (e.e. >97%) sobre esta secuencia.

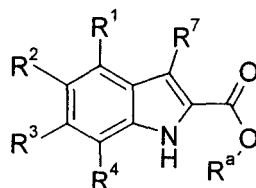
Los procedimientos como se han descrito antes pueden llevarse a cabo para dar un compuesto de la invención en forma de una base libre o como una sal de adición de ácido. Si el compuesto de la invención se obtiene como una sal de adición de ácido la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de adición de ácido. Por el contrario, si el producto del procedimiento es una base libre, puede obtenerse una sal de adición de ácido, particularmente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente apropiado y tratando la solución con un ácido, de conformidad con los procedimientos convencionales para la preparación de sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos.

El procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) comprende una reacción con un compuesto de fórmula (III)



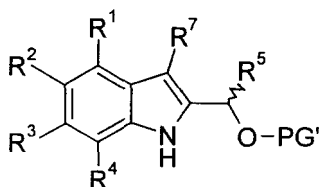
en donde R^6 es como se ha definido antes con un compuesto elegido del grupo constituido por

a)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 son como se ha definido antes y R^a es alquilo; y

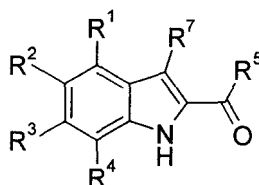
b)



E

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 son como se ha definido antes; y PG' es hidrógeno o un grupo OH-protector, por ejemplo trimetilsililo, ter-butildimetilsililo, acetilo, metoximetilo o 2-tetrahidropiranilo.

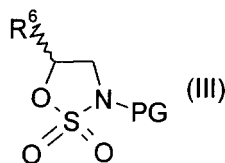
c)



Z

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 son como se ha definido antes.

Otro aspecto preferido de esta invención se refiere a intermedios de fórmula (III)



(III)

en donde R^6 es como se ha definido antes y PG es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo BOC. Modalidades especialmente preferida de fórmula (III) son éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (R,S)-5-etil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento (incluyendo tratamiento profiláctico) de trastornos asociados con función receptora de 5-HT₂-. Los compuestos pueden actuar como agonistas receptores o antagonistas. De preferencia, los compuestos pueden utilizarse en el tratamiento (incluyendo tratamiento profiláctico) de trastornos asociados con función receptora de 5-HT_{2B} y/o 5-HT_{2C}. De preferencia, los compuestos pueden utilizarse en el tratamiento (incluyendo tratamiento profiláctico) de trastornos en donde se requiere un agonista receptor de 5-HT_{2C}.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central tal como depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones asociadas con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la infancia, agresividad, trastornos de memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a drogas y alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa o tensión premenstrual; lesión del sistema nervioso central tal como por trauma, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades del SNC tóxicas o infectivas tal como encefalitis o meningitis; trastornos cardiovasculares tal como trombosis, trastornos gastrointestinales tal como disfunción de la motilidad gastrointestinal; diabetes insipidus, diabetes tipo II y apnea del sueño.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de conformidad con la fórmula I para uso como sustancia terapéuticamente activa.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención se proporciona el empleo de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento que comprende un compuesto de conformidad con la fórmula I para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, lesión al sistema nervioso central, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, diabetes insipidus, diabetes tipo II o apnea del sueño.

De conformidad con un aspecto preferido de esta invención los trastornos del sistema nervioso central se seleccionan entre depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones asociadas con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales de la infancia, agresividad, trastornos de memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a drogas y alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual.

De conformidad con un aspecto preferido de esta invención la lesión al sistema nervioso central es por trauma, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades del SNC tóxicas o infectivas, particularmente en donde la enfermedad del SNC tóxica o infectiva es encefalitis o meningitis.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el empleo antes citado en donde el trastornos cardiovascular es trombosis.

Se prefiere también el uso citado de los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde el trastorno gastrointestinal es disfunción de motilidad gastrointestinal.

Se prefiere particularmente el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I para el tratamiento de obesidad.

También se prefiere un método de tratamiento de cualquiera de los trastornos antes citados que comprende administrar a un paciente que precise un tratamiento de esta índole una dosis efectiva de un compuesto de fórmula (I). Se prefiere también el uso o método como se ha indicado antes, en donde dicho tratamiento es tratamiento profiláctico.

De conformidad con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica para uso en terapia que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el empleo de un compuesto de la fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que es también receptor de tratamiento con un inhibidor de lipasa, particularmente preferido, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat.

Se prefiere también el empleo de un compuesto de conformidad con la fórmula I para la producción de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de diabetes mellitus (DM) incluyendo diabetes Tipo I (diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM)), diabetes Tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM)), diabetes secundaria a enfermedad pancreática, diabetes relacionada a uso de esteroides, diabetes Tipo II (diabetes relacionada con la malnutrición), diabetes insipidus, hiperglicemia, complicaciones diabéticas y resistencia a insulina.

Se prefiere particularmente el empleo de un compuesto de conformidad con la fórmula I para la producción de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de diabetes mellitus (DM) incluyendo diabetes Tipo I (diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM)), diabetes Tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM)), diabetes secundaria a enfermedad pancreática, diabetes relacionada a uso de esteroides, diabetes Tipo III (diabetes relacionada con la malnutrición), hiperglicemia, complicaciones diabéticas y resistencia a insulina.

Constituye otro objeto particularmente preferido de la invención el proporcionar un compuesto de conformidad con la fórmula I para uso en la producción de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de diabetes de Tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM)).

El orlistat se administra de preferencia oralmente de 60 a 720 mg por día en dosis divididas dos a tres veces por día. Se prefiere en donde de 180 a 360 mg, más preferentemente 360 mg por día de un inhibidor de lipasa se administra a un sujeto, de preferencia en dosis divididas dos o, particularmente, tres veces, por día. El sujeto es de preferencia un humano obeso o con sobrepeso, o sea un humano con un índice de masa corporal de 25 o más. En general se prefiere que el inhibidor de lipasa se administra dentro de alrededor de una o dos horas de la ingestión de un alimento conteniendo grasa. En general para la administración de un inhibidor de lipasa como se ha definido antes se prefiere que el tratamiento se administre a un humano que tenga una historia familiar de obesidad fuerte y que haya obtenido un índice de masa corporal de 25 o más.

El orlistat puede administrarse a humanos en composiciones orales convencionales, tal como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura y blanda, emulsiones o suspensiones.

Ejemplos de vehículos que pueden utilizarse para comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura con lactosa, otros azúcares y alcoholes de azúcar como sorbitol, manitol, maltodextrina u otros rellenos; tensoactivos como lauril sulfato sódico, Brij 96, o Tween 80; desintegrantes como glicolato de almidón sódico, almidón de maíz o sus derivados, polímeros como povidona, crospovidona, talco; ácido esteárico o sus sales y similares. Vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Además los preparados farmacéuticos pueden contener agentes conservantes, solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de revestimiento y antioxidantes. Pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones puede presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse con cualquier método conocido en el arte farmacéutico. De preferencia orlistat se administra de conformidad con la formulación mostrada en los ejemplos y en la Patente Estadounidense N° 6.004.996, respectivamente.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse en una forma convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así pues, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular o subcutánea) transdermal o rectal o en forma apropiada para administración mediante inhalación o insuflación.

Para administración oral las composiciones farmacéuticas pueden adoptar forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados con medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tal como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetil-celulosa); rellenos (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden revestirse con métodos bien conocidos en el arte. Los preparados líquidos para administración oral pueden adoptar forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo apropiado antes del uso. Estos preparados líquidos pueden prepararse con medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tal como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para administración bucal la composición puede adoptar la forma de comprimidos o trociscos formulados en forma convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, incluyendo la utilización de técnicas de cate-terización convencionales o infusión. Formulaciones para inyección pueden prepararse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en contenedores multidosis, con un conservante adicionado. Las composiciones pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tal como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes.

Alternativamente el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo apropiado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

ES 2 320 739 T3

Los compuestos activos de esta invención pueden formularse también en composiciones rectales tal como supositorios o enemas de retención, por ejemplo conteniendo bases de supositorio convencionales tal como manteca de cacao u otros glicéricos.

Para administración intranasal o administración mediante inhalación los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un contenedor de pulverización que se comprime o bombea por el paciente como una presentación de pulverización de aerosol a partir de un contenedor sometido a presión o un nebulizador, con el empleo de un propulsor apropiado, por ejemplo diclorodifluorometano, trifluorofluor-metano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol sometido a presión la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula que suministre una cantidad dosificada. El contenedor o nebulizador sometido a presión puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Cápsulas y cartuchos (obtenidos, por ejemplo, a partir de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para administración oral, parenteral o bucal al humano adulto medio para el tratamiento de las condiciones referidas antes (por ejemplo obesidad) es de 0,1 a 500 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

Procedimientos de ensayo

1. Unión a receptores de serotonina

La unión de los compuestos de fórmula (I) a receptores de serotonina se determinó *in vitro* con métodos corrientes. Los preparados se investigaron de conformidad con los ensayos antes indicados.

Método (a): para la unión al receptor de 5-HT_{2C} los receptores de 5-HT_{2C} se radioseñalaron con [³H]-5-HT. La afinidad de los compuestos para receptores de 5-HT_{2C} en una línea celular de CHO se determinó de conformidad con el procedimiento de D. Hoyer, G. Engel y H.O. Kalkman, European J. Pharmacol., 1985, 118, 13-23.

Método (b): para la unión al receptor de 5-HT_{2B} los receptores de 5-HT_{2B} se radioseñalaron con [³H]-5-HT. La afinidad de los compuestos para receptores de 5-HT_{2B} en una línea celular de CHO se determinó de conformidad con el procedimiento de K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels and H. Lubbert, FEBS Lett., 1994, 342, 85-90.

Método (c): para la unión al receptor de 5-HT_{2A} los receptores de 5-HT_{2A} se radioseñalaron con [¹²⁵I]-DOI. La afinidad de los compuestos para receptores de 5-HT_{2A} en una línea celular de CHO se determinó de conformidad con el procedimiento de D. J. McKenna and S. J. Peroutka, Neurosci., 1989, 9, 3482-90.

La actividad así determinada del compuesto del ejemplo se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1

Compuesto	Método (a) Ki (2C)	Método (b) Ki (2B)	Método (c) Ki (2 ^a)
Ejemplo 1	5,0 nM	86 nM	205 nM
Ejemplo 20	2,8 nM	44 nM	23 nM

Compuestos preferidos de la formula I como se ha descrito antes tienen valores Ki (2C) por debajo de 10.000 nM; compuestos especialmente preferidos tienen valores Ki (2C) inferiores a 1.000 nM, compuestos particularmente preferidos tienen valores Ki (2C) inferiores a 100 nM. Compuestos más preferidos tienen valores Ki (2C) inferiores a 30 nM.

2. Actividad funcional

La actividad funcional de los compuestos de fórmula (I) se determinó utilizando un lector de Fluorimetric Imaging Plate (FLIPR). Se contaron células de CHO que expresan los receptores de 5-HT_{2C} o 5-HT_{2A} humanos y se dispusieron en placas de microtitulación de 96 pocillos corrientes el día antes de dar la prueba una monocapa confluyente. Luego se cargaron las células con colorantes con el colorante sensible al calcio, Fluo-3-AM. Se separó el colorante no incorporado utilizando un lavador de células automático para dejar un volumen total de 100 µL/pocillo de tampón de ensayo (solución de sal equilibrada de Hanks conteniendo 20 mM de Hepes y 2,5 mM de probencid). Se adicionó el

fármaco (disuelto en 50 μ L del tampón de ensayo) a un ratio de 70 μ L/seg a cada pocillo de la placa de 96 pocillos FLIPR durante mediciones de fluorescencia. Las mediciones se tomaron a intervalos de 1 segundo y se midió la señal de fluorescencia máxima (aproximadamente 10-15 segundos después de la adición de fármaco) y se comparó con la respuesta producida por 10 μ M de 5-HT (definido como del 100%) con la que se expresó como una respuesta porcentual (eficacia relativa). Se construyeron curvas en respuesta a dosis utilizando Graphpad Prism (Graph Software Inc.).

TABLA 2

Compuesto	H5-HT _{2C} EC ₅₀ relativo (nM) eficiencia (%)	H5-HT _{2A} EC ₅₀ relativo (nM) eficiencia (%)
Ejemplo 1	22 nM (83%)	640 nM (23%)
Ejemplo 20	7 nM (91%)	163 nM (49%)
Ejemplo 21	5 nM (80%)	121 nM (76%)
Ejemplo 14	0,4 nM (88%)	536 nM

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad en el receptor h5-HT_{2C} en la gama de 10.000 a 0,1 nM.

Los compuestos preferidos de fórmula I como se ha descrito antes tienen actividad en el receptor de h5-HT_{2C} por debajo de 10.000 nM; compuestos especialmente preferidos están por debajo de 1.000 nM, compuestos particularmente preferidos están por debajo de 100 nM. Los compuestos más preferidos tienen actividad en el receptor de h5-HT_{2C} por debajo de 30 nM.

Ejemplos

Ejemplo 1

a) (R)-6-etil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol

se adicionó hidruro de litio aluminio (532 mg) en porciones a una solución de (R)-6-etil-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona (800 mg, 3,50 mmol) en tetrahydrofurano (320 ml) y se calentó la suspensión resultante hasta reflujo durante 1 hora. Después de refrigeración la reacción se enfrió mediante la adición cuidadosa de solución de tartrato de sodio potasio acuosa 1M (50 ml). Luego se adicionó metanol (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó para dar el compuesto del título (750 mg, 100%). Sólido blanco. ISP-MS: m/e = 215,3 ([M+H]⁺).

Intermedios

b) (R)-6-etilo-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

Se adicionó ter-butilato potásico (2,17 g, 19,3 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 7-etil-1H-indol-2-carboxílico (4,00 g, 18,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a 0°C, después de 1 hora se adicionó éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico (4,81 g, 20,2 mmol) y se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente durante 16 horas. Se repartió la solución entre solución de HCl acuosa 1 M (100 ml) y hexano/acetato de etilo 1:1 (200 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se disolvió el residuo en diclorometano (80 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (20 ml) a 0°C. Después de separación de baño de hielo se agitó la solución durante 30 minutos, luego se evaporó bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (100 ml), luego después de la adición de K₂CO₃ (25,4 g, 184 mmol) se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se adicionó agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó. La cromatografía (70 g de SiO₂), gradiente de hexano/acetato de etilo dio una espuma que se precipitó con hexano para producir el compuesto del título (1,20 g, 29%). Sólido blanco. EI-MS: m/e = 228,3 (M⁺). La pureza óptica se determinó mediante cromatografía de gas, utilizando una columna BGB-176-SE quiral (15 m x 0,25 mm), siendo del 96,2% e.e.

ES 2 320 739 T3

c) Éster ter-butílico del ácido 7-etil-indol-1-carboxílico

Se disolvió 7-etilindol (106,0 g, 0,73 mol) en acetonitrilo (1 l) y se adicionó sucesivamente di-ter-butil dicarbonato (191,0 g, 0,87 mol) y 4-(dimetilamino)piridina (4,43 g, 36,0 mmol).

Después de 4,5 horas se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (0,32-0,060 m) con n-hexano/ter-butil metil éter (9/1) como eluyente, lo que dio el producto deseado en forma de aceite incoloro (179 g, 100%). EI-MS: m/e = 245,2 ([M]).

d) Éster 1-ter-butil éster 2-etílico del ácido 7-etil-indol-1,2-dicarboxílico

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,21 g, 15,6 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano y se enfrió hasta -75°C. Se adicionó n-butil-litio (9 ml, 14,3 mmol, solución 1,6 M en n-hexano) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C. Después de 50 minutos se adicionó una solución de 3,2 g (13,0 mmol) de éster ter-butílico del ácido 7-etil-indol-1-carboxílico en 15 ml de tetrahidrofurano y se mantuvo la temperatura de nuevo por debajo de -70°C. Después de 50 minutos se adicionó clorofornio de etilo (1,4 ml, 14,3 mmol) y se dejó elevar la temperatura hasta -50°C. Después de 1 hora se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa una vez con 50 ml de éter dietílico y se lavaron los extractos orgánicos combinados sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro amónico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto reaccional crudo se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice (0,030-0,060 mm) con n-hexano/éter ter-butil metílico (39/1) como eluyente, lo que dio el producto en forma de un aceite amarillo (2,3 g, 56,2%). EI-MS: m/e = 318,2 ([M]).

e) Éster etílico del ácido 7-etil-1H-indol-2-carboxílico

Se disolvió éster 1-ter-butil éster 2-etílico del ácido 7-etil-indol-1,2-dicarboxílico (76,6 g, 0,24 mmol) en 450 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0°C. Se adicionó ácido trifluoroacético (150,0 ml, 1,96 mol) dentro de 30 minutos y después de 45 minutos adicionales se concentró la mezcla de reacción en un evaporador giratorio. Se disolvió el residuo en 300 ml de diclorometano y vertió cuidadosamente en 500 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró sobre un evaporador giratorio. Se suspendió el residuo en 400 ml de n-hexano y se puso en un baño ultrasónico durante 15 minutos. Se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtración con 100 ml de n-hexano. Este procedimiento se repitió, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido pardo claro (40,2 g, 76,6%). EI-MS: m/e = 217,1 ([M]).

f) Éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico

A una solución de 11,15 g de ácido (S)-carbámico, (2-hidroxipropil)-, éster 1,1-dimetiletilico, en 100 ml de tetrahidrofurano se adicionó a -78°C 80 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano durante 15 minutos. Se calentó la mezcla resultante hasta -15°C y se agitó durante 45 minutos. Se adicionó una solución de 7,5 g de cloruro de tionilo en 50 ml de tetrahidrofurano durante 5 minutos. Luego se calentó la mezcla hasta -15°C y se agitó durante 90 minutos. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 3:1. Se recogió la sulfamidita intermedia en 60 ml de acetato de etilo y se adicionaron 100 ml de una solución al 10% de metaperiodato sódico. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se adicionaron 0,21 g de dihidrato de dióxido de rutenio y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 45 minutos. Se separaron las fases y se purificó la fase orgánica mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 2:1, lo que dio 5,3 g del título en forma de cristales blancos después de recristalización en etanol (punto de fusión: 111.6-115°C) $\alpha_D^{20} = +37,1$.

Ejemplo 2

a) (R)-4-metil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-4-metil-7-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 255,1 ([M+H]⁺). Sólido amarillo, punto de fusión 123-125°C.

ES 2 320 739 T3

Intermedio

b) (R)-4-metil-7-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]-indol-1-ona

5 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, (EI-MS: m/e = 268,2 (M⁺)). Sólido blanco, punto de fusión 201-204°C.

10 Ejemplo 3

a) (R)-7-bromo-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

15 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-7-bromo-4-metil-7,3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 265,2, 267,2 ([M+H]⁺). Sólido amorfo incoloro.

Intermedio

20 b) (R)-7-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

25 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, (EI-MS: m/e = 279,1, 281,2(M⁺)). Sólido amorfo incoloro.

Ejemplo 4

a) Clorhidrato de (R)-9-cloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro pirazino[1,2-a]indol

30 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-9-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 221,2 ([M+H-Cl]⁺) y cristalizó como sal HC. Sólido incoloro, punto de fusión 234-237°C desc.

35 Intermedio

b) (R)-9-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

40 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 4-cloro-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 234,1 (M⁺)). Sólido incoloro, punto de fusión 180-184°C.

45 Ejemplo 5

a) (R)-7-cloro-8-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

50 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-7-cloro-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 239,2 ([M+H]⁺) sólido incoloro amorfo.

Intermedio

55 b) (R)-7-cloro-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

60 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-5-flúor-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, (EI-MS: m/e = 253,1 (M⁺)). Sólido incoloro, punto de fusión 250°C.

Ejemplo 6

a) Clorhidrato de (R)-4,8-dimetil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

65 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-4,8-dimetil-7-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 269,3 ([M+H]⁺).

ES 2 320 739 T3

Intermedios

b) (R)-4,8-dimetil-7-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

5 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 5-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico de ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico. Sólido incoloro, punto de fusión >250°C.

10 c) Éster etílico del ácido 5-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico

De conformidad con el método general del ejemplo 1c) a 1e) a partir de 5-metil-6-trifluormetil-1H-indol se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 271,1 (M⁺)). Sólido incoloro, punto de fusión 176-178°C.

15

Ejemplo 7

a) Clorhidrato de (R)-7,9-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol

20 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-7,9-dicloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 255,1 ([M+H⁺])) y se cristalizó como la sal HCl. Sólido amorfo incoloro.

25 *Intermedio*

b) (R)-7,9-dicloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

30 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 269,2 ([M+H⁺])). Sólido incoloro.

35 *Ejemplo 8*

a) Clorhidrato de (R)-6,9-difluor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

40 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-6,9-difluor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 223,2 ([M+H⁺])) y se cristalizó como la sal HCl. Sólido amorfo incoloro.

Intermedio

45 b) (R)-6,9-difluor-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 4,7-difluor-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 237,1 ([M+H⁺])). Sólido incoloro.

50

Ejemplo 9

55 a) (R)-6-fluor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-6-fluor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 205,2 ([M+H⁺])). Sólido amarillo.

60 *Intermedio*

b) (R)-6-fluor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol 1-ona

65 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 7-fluor-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 219,2 ([M+H⁺])). Sólido incoloro.

ES 2 320 739 T3

Ejemplo 10

a) (R)-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

5 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 201,2 ([M+H⁺])). Aceite amarillo.

Intermedio

10

b) (R)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 7-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 215,3 ([M+H⁺])). Aceite incoloro.

15

Ejemplo 11

20 a) (R)-8-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 205,2 ([M+H⁺])). Aceite amarillo.

25

Intermedio

b) (R)-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

30 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 5-flúor-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 219,2 ([M+H⁺])). Sólido incoloro.

35 Ejemplo 12

a) (R)-7-bromo-9-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-7-bromo-9-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 285,0 ([M+H⁺])). Sólido incoloro.

40

Intermedio

45 b) (R)-7-bromo-9-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-bromo-4-fluoro-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 297,2 ([M+H⁺])). Sólido incoloro.

50

Ejemplo 13

55 a) (R)-7-cloro-10-metoxi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-7-cloro-10-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 251,2 ([M+H⁺])). Aceite amarillo.

60 Intermedio

b) (R)-7-cloro-10-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-3-metoxi-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (IE-MS: m/e = 264,1 ([M⁺])). Sólido blanco.

65

ES 2 320 739 T3

Ejemplo 14

a) (R)-7-cloro-4,6,10-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol oxalato

- 5 Se adicionó en porciones hidruro de litio aluminio (64 mg, 1,67 mmol) a una solución de (R)-7-cloro-4,6,10-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2,a]indol-1-ona (200 mg, 0,76 mmol) y se calentó la suspensión resultante hasta reflujo durante 5 horas. Después de refrigeración se enfrió la reacción mediante adición cuidadosa de solución de tartrato de sodio potásico acuosa 1M (20 ml). Luego se adicionó éter (20 ml); se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó. Se disolvió el residuo en éter (3 ml) y se trató con una solución de
10 ácido oxálico (200 mg, 2,22 mmol) en etanol (1 ml). Se recogió el precipitado por filtración y se secó, lo que dio el compuesto del título (116 mg, 45%). Sólido destañido. ISP-MS: $m/e = 249,2$ ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4]^+$). Análisis, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (338,79): C 56,72, H 5,65, N 8,27; hallado: C 56,64, H 5,41, N 8,22.

15 Intermedio

b) (R)-7-cloro-4,6,10-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino-[1,2-a]indol-1-ona

- De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-3,7-dimetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el
20 compuesto del título (EI-MS: $m/e = 262,1$ (M^+)). Sólido blanco.

Ejemplo 15

- 25 a) (RS)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

- De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (RS)-7-bromo-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del epígrafe, ISP-MS: $m/e = 279,1, 281,2$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$). Aceite incoloro.
30 Los enantiómeros pueden separarse con métodos conocidos en el arte tal como cromatografía. Pueden separarse los enantiómeros con métodos conocidos en el arte tal como cromatografía. Puede obtenerse (S)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol. Además puede obtenerse el (R)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol preferido.

35 Intermedio

b) (RS)-7-bromo-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

- 40 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (RS)-5-etil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: $m/e = 293,2, 295,2$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$)). Sólido blanco.

45 Ejemplo 16

a) (R)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

- (RS)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]-indol (230 mg, 0,82 mmol) se sometió a separación cromatográfica utilizando una columna OD-H Chiralcel[®] y heptano/2-propanol 95:5 como eluyente. Esto dio el compuesto del título (89 mg, 39%; aceite incoloro; EI-MS: $m/e = 278,1$ (M^+); α_{D}^{20} : $-65,8^\circ$ ($c = 0,25$, CH_2Cl_2) y su enantiómero (7)-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol (89 mg, 39%). Aceite incoloro, α_{D}^{20} : $+65,0^\circ$ ($c = 0,32$, CH_2Cl_2).

55 Ejemplo 17

a) (R)-4-metil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

- 60 Una solución de (R)-4-metil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona (800 mg, 2,81 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) se adicionó a una suspensión de hidruro de litio aluminio (420 mg, 11,1 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) y se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante 90 minutos. Después de refrigeración se adicionó lentamente la mezcla de reacción a una solución de tartrato de sodio potasio acuosa saturada. Se filtró la suspensión resultante sobre dicalite y se extrajeron los orgánicos dos veces con aceite de etilo. Se lavaron las fases orgánicas
65 combinadas con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n/hexano/acetato de etilo frente a acetato de etilo/metanol de gradiente), lo que dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (385 mg, 51%). Punto de fusión: $58-60^\circ\text{C}$; EI-MS: $m/e = 270,1$ (M^+).

Intermedios

b) (R)-4-metil-6-trifluormetoxi-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

Se adicionó hidruro sódico (280 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 7 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 7-trifluormetoxi-1H-indol-2-carboxílico (1,53 g, 5,6 mmol) y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico (1,53 g, 6,45 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 0°C. Se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó 36 horas. Para completar la reacción se agregaron cantidades adicionales de hidruro sódico (56 ml) y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-1,2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico (306 mg). A la solución se adicionó solución de ácido cítrico acuoso al 10% y se agitó la mezcla 1 hora a temperatura ambiente. Se extrajeron los orgánicos con acetato de etilo (2 x), se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. Se disolvió el residuo en diclorometano (25 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con ácido trifluoracético (12 ml). Después de la separación del baño de hielo se agitó la solución durante 30 minutos y se evaporó bajo presión reducida. Se recogió el residuo en metanol (20 ml) y se adicionó K₂CO₃ (2,52 g, 19,5 mmol) y se agitó la mezcla 15 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla, se diluyó el filtrado con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo), lo que dio el producto en forma de una espuma amarilla pálida (89 mg, 64%). SP-MS: m/e = 285,1 (M⁺-H).

c) Éster etílico del ácido 7-trifluormetoxi-1H-indol-2-carboxílico

De conformidad con el método general del ejemplo 1c) a 1e) a partir de 7-trifluormetoxi-1H-indol se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 273,1 (M⁺). Sólido amorfo pardo claro.

d) 7-trifluormetoxi-1H-indol

Se hirvió durante 2 horas hidróxido potásico (17,9 g, 321 mmol) en t-butanol (500 ml). Se adicionó éster etílico del ácido (2-trifluormetoxi-6-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico (52,8 g, 153 mmol) disuelto en t-butanol (500 ml) y se prosiguió la ebullición durante 2 horas. Se separó el disolvente en vacío y se repartió el residuo entre éter dietílico y agua. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se agruparon y se secó con MgSO₄. La evaporación del disolvente dio 31,8 g de aceite parduzco, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (9:1). Esto dio el compuesto del título (30,2 g, 98%) en forma de un aceite amarillo. (EI-MS: m/e = 201,0 (M⁺)).

e) Éster etílico del ácido (2-trifluormetoxi-6-trimetil-silaniletinil-fenil)-carbámico

Se adicionó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,1 g, 1,6 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,3 g, 1,6 mmol) a trietilamina (600 ml) y se calentó con agitación durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se adicionó éster etílico del ácido (2-yodo-6-trifluormetoxifenil)-carbámico (60,2 g, 160 mol). Después de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente se adicionó trimetilsilacetileno (21,1 g, 162 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 2 horas a temperatura ambiente. Se separó trietilamina en vacío y se repartió el residuo entre agua y éter dietílico. Se lavaron las fases orgánicas con HCl 1N, salmuera, se agruparon y se secó con MgSO₄. La evaporación del disolvente dio 57 g de sólido parduzco, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (9:1). Esto dio el compuesto del título, (52,8 g, 95%) en forma de un sólido amorfo beige. (EI-MS) m/e = 345,0 (M⁺)).

f) Éster etílico del ácido (2-yodo-6-trifluormetoxi-fenil)-carbámico

Se disolvió éster etílico del ácido (2-trifluormetoxi-fenil)carbámico (42,4 g, 0,17 mol) en THF (800 ml) y se enfrió hasta -70°C, se adicionó a gotas sec-BuLi en ciclohexano (280 ml, 1,3 M) a esta temperatura con agitación. Se prosiguió la agitación durante 1 hora después de completada la adición. Se adicionó a gotas, a -70°C, una solución de yodo (43,2 g, 0,17 mmol) en THF (160 ml). Se prosiguió la agitación durante 1 hora después de completada la adición y se hidrolizó la mezcla con solución saturada de cloruro amónico. Se adicionó agua y se extrajo la mezcla con éter dietílico. Se lavaron las fases orgánicas con bisulfito sódico al 40%, agua, salmuera, se agruparon y se secó con MgSO₄. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título (60,2 g, 94%) en forma de un sólido amorfo incoloro. (EI-MS: m/e = 374,9 (M⁺)).

g) Éster etílico del ácido (2-trifluormetoxi-fenil)-carbámico

Se disolvió 2-(trifluormetoxi)anilina (50 g, 0,282 mol) en DME (1.000 ml) y se enfrió hasta -5°C. Se adicionó hidruro sódico (12,3 g, 55%, 0,282 mol) en porciones y se dejó calentar la suspensión hasta temperatura ambiente. Se adicionó gota a gota etil cloroformado (23,5 ml, 0,245 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura

ES 2 320 739 T3

ambiente y durante 1 hora y media en reflujo después de completada la adición. La hidrólisis se efectuó con agua (110 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se agruparon y se secó con MgSO_4 . La evaporación del disolvente dio 70,6 g de aceite pardo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (6:1). Esto dio el compuesto del título (44,2 g, 62%) en

forma de un aceite amarillo beige. (EI-MS: $m/e = 249,1$ (M^+)).

Ejemplo 18

a) (R)-7-cloro-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-7-cloro-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: $m/e = 235,3$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$)).

Intermedio

b) (R)-7-cloro-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (RS)-5-etil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, (ISP-MS: $m/e = 249,2$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$)), seguido de una separación cromatográfica de enantiómeros sobre una columna AD ChiralPak de conformidad con el ejemplo 16a. Sólido pardo claro.

Ejemplo 19

a) (R)-4-metil-7,9-bis-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-4-metil-7,9-bis-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: $m/e = 322,1$ ($[\text{M}^+]$)). Aceite amarillo.

Intermedio

b) (R)-4-metil-7,9-bis-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 4,6-bis-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-cloro-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: $m/e = 336,0$ ($[\text{M}^+]$)).

Ejemplo 20

a) (R)-7-cloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a), a partir de (R)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: $m/e = 221,3$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$)). Sólido amarillo.

Intermedio

b) (R)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: $m/e = 235,2$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$)). Sólido destañado.

Ejemplo 21

a) (R)-4,6,9-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-4,6,9-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: $m/e = 215,4$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$)). Aceite amarillo.

ES 2 320 739 T3

Intermedio

b) (R)-4,6,9-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

5 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 47-dimetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 229,2 ([M+H⁺])). Espuma amarilla.

10 Ejemplo 22

a) (R)-4,6,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

15 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-4,6,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se produjo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 215,4 ([M+H⁺])). Sólido amarillo.

Intermedio

20 b) (R)-4,6,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

25 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6,7-dimetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 229,2 ([M+H⁺])). Espuma amarilla.

Ejemplo 23

30 a) (R)-7-cloro-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-7-cloro-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se produjo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 235,2 ([M+H⁺])). Sólido amarillo de bajo punto de fusión.

35 Intermedio

b) (R)-7-cloro-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

40 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-7-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 248,1 ([M⁺])). Sólido amarillo de bajo punto de fusión.

45 Ejemplo 24

a) (R)-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

50 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-4,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se produjo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 200,2 ([M⁺])). Sólido céreo.

Intermedio

55 b) (R)-4,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

60 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 5-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 214,2 ([M⁺])). Espuma amarilla.

Ejemplo 25

65 a) (R)-8-flúor-1-metil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 16a) mediante cromatografía quiral sobre una columna AD ChiralPak de la mezcla racémica se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 273,2 ([M+H⁺])). Sólido amarillo claro.

ES 2 320 739 T3

Intermedio

b) *(RS)-8-fluoro-1-metil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol*

5 A partir del éster ter-butilico del ácido [2-(2-acetil-5-flúor-6-trifluormetil-indol-1-il)-etil]-carbámico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 272,1 ([M⁺])) como sigue:

Se disolvió éster ter-butilico del ácido [2-(2-acetil-5-flúor-6-trifluormetil-indol-1-il)-etil]-carbámico (2005 mg) en cloruro de metileno (6 ml) y se trató a temperatura ambiente con ácido trifluoracético (6 ml) durante una hora. Se
10 vertió la mezcla de reacción en NaOH acuoso y se llevó el pH a 14. se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se agruparon las fases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico y se separó el disolvente. Se recogió el residuo en éter (15 ml) y se trató con hidruro de litio aluminio (50 mg). La reacción se sometió a reflujo durante tres horas. Se vertió la mezcla de reacción en ácido clorhídrico acuoso. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se agruparon las fases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico y se separó el disolvente. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95/5). Se obtuvo el compuesto del título en forma de una resina amarillo
15 claro con rendimiento del 78%.

20 c) *Éster terbutílico del ácido [2-(2-acetil-5-flúor-6-trifluormetil-idol-1-il)-etil]-carbámico*

A partir de 2-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-etil]-5-flúor-6-trifluormetil-1H-indol se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 282,1 ([M⁺])), como sigue:

Se disolvió 2-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-etil]-5-flúor-6-trifluormetil-1H-indol (1.520 mg) en tetrahidro-furano
25 (30 ml) y se trató con hidruro sódico (275 mg; 50% en aceite), después de 30 minutos, se adicionó éster ter-butilico del ácido 2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico (1.410 mg) y se dejó proseguir la reacción durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en ácido clorhídrico acuoso. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se agruparon las fases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico y se separó el disolvente. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 85/15). Se obtuvo 1,47 g de producto N-alquilado (rendimiento del 69%).
30

Se disolvió este compuesto (1,43 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y se trató con fluoruro de N-tetrabutil-amonio (3 equivalentes) y se agitó 5 horas. Se vertió la mezcla reaccional en salmuera. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se agruparon las fases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico y se separó el disolvente. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (eluyente: hexano/isopropanol 87/13). Se obtuvo 1,04 g de compuesto desprotegido
35 (rendimiento del 94%).

Se disolvió este compuesto (250 mg) en diclorometano (8 ml) y se trató con dióxido de manganeso (15 equivalentes) luego se agitó 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de dicalite y se separó el disolvente. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 65/35), lo que dio 214 mg del compuesto del título (rendimiento del 86%) en forma de un sólido amarillo claro.
40

d) *2-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-etil]-5-flúor-6-trifluorometil-1H-indol*

45 A partir de éster metílico del ácido (4-flúor-2-yodo-5-trifluormetil-fenil)-carbámico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 361,2 ([M⁺])) como sigue:

Se disolvió éster metílico del ácido (4-flúor-2-yodo-5-trifluormetil-fenil)-carbámico (1.520 mg) en trietilamina (20 ml). Se adicionó dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) /193 mg; 5 mol %), yoduro de cobre (I) (52 mg; 5% molar) y ter-butil-dimetil-(1-metil-prop-2-inilo)-silano (1,22 g; 1,2 equivalente) y se calentó la mezcla de reacción
50 3 horas a 50°C bajo exclusión de oxígeno. Se vertió la mezcla de reacción en ácido clorhídrico acuoso enfriado (25%) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se agruparon las fases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico y se separó el disolvente. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 95/5). Se obtuvo 2,44 g del éster metílico del ácido (2-[3-ter-butil-dimetil-silanilo)-but-1-inil]-4-flúor-5-trifluormetil-fenil)-carbámico (rendimiento cuantitativo).
55

Se disolvió este compuesto (2,31 g) en tetrahidrofurano (35 ml), se trató con hidróxido lítico acuoso 2N (6 equivalentes) y se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se agruparon las bases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico y se separó el disolvente. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 95/5). Se obtuvo el compuesto del título (1,54 g; rendimiento del 77%) en forma de un líquido pardo.
60

65

Ejemplo 26

a) *Clorhidrato de (R)-8-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol*

Una solución de 0,12 g de éster butílico del ácido (R)-8-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico en 3 ml de una solución 2M de ácido clorhídrico en acetato de etilo se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 2 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó con peso constante hasta obtener el compuesto del título (0,065 g) en forma de cristales destañados, punto de fusión: 241°C (desc.), MS: M+H = 279,1; MNR: (250 MHz, DMSO-d₆, delta [ppm] 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,48-3,74 (m, 2H); 4,36-4,58 (m, 2H); 4,74-4,89 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,78 (s, 1H).

*Intermedios*b) *Éster ter-butílico del ácido (R)-8-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico*

Una mezcla de 0,75 g de éster ter-butílico del ácido (R)-2-{5-bromo-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi-metil]-6-metil-indol-1-il}-propil-carbámico y 0,52 g de fluoruro amónico en 7,5 ml de metanol se agitó 18 horas a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con ácido cítrico al 10%, bicarbonato sódico al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo en 6 ml de diclorometano y se adicionó 0,59 g de dióxido de manganeso. Se agitó la mezcla 3 horas a temperatura ambiente. Se separaron los sólidos mediante filtración sobre dicálite y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se recogió el residuo en 5 ml de diclorometano y 0,072 ml de ácido acético y se adicionó 1,00 g de tamiz molecular (polvo, 4Å). A la suspensión resultante se adicionó 0,536 g de triacetoxiborohidruro sódico y se agitó la mezcla 1 hora a temperatura ambiente. Se adicionó otros 0,536 g de triacetoxiborohidruro sódico y se agitó la mezcla 1 hora. Se separaron los sólidos mediante filtración sobre dicálite y se purificó el filtrado mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 2:1, lo que dio 0,295 g del compuesto del título, en forma de un sólido amarillo; punto de fusión 113-114°C (hexano).

c) *Éster ter-butílico del ácido (R)-(2-{5-bromo-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi-metil]-6-metil-indol-1-il}-propil)-carbámico*

A una solución de 0,95 g de 5-bromo-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi-metil]-6-metil-1H-indol en 10 ml de N,N-dimetilformamida se adicionó 0,143 g de hidruro sódico (55-65% de aceite mineral) y se agitó la mezcla 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción resultante se adicionó éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxitiazolidin-3-carboxílico (0,703) y se agitó la mezcla 2 horas a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con ácido cítrico al 10% salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo 5:1, rendimiento de 0,789 g del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo. MS: M+H = 541,3.

d) *5-bromo-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi-metil]-6-metil-1H-indol*

A una suspensión de 0,5144 g de hidróxido de litio en 37 ml de sulfóxido de dimetilo y 3,7 ml de agua se adicionaron 1.000 g de éster metílico del ácido (4-bromo-2-{3-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi]-prop-1-inil}-5-metil-fenil)-carbámico y se calentó la mezcla 2 horas a 80°C. Se adicionó agua y acetato de etilo. Se ajustó el pH a 6,0 mediante la adición de ácido clorhídrico. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con bicarbonato sódico al 10% y salmuera y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 9:1, lo que dio 0,97 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS: M = 383,1.

e) *Éster metílico del ácido (4-bromo-2-{3-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi]-prop-1-inil}-5-metil-fenil)-carbámico*

A una solución de 3,70 g de éster metílico del ácido (4-bromo-2-yodo-5-metil-fenil)-carbámico y 0,070 g de dicloruro de bis-trifenilfosfina paladio y 0,038 g de yoduro cuproso en 25 ml de trietilamina se adicionaron 2,38 g de dimetil (2-propiniloxi)(1,1,2-trimetilpropil)-silano y se calentó la mezcla 2 horas en reflujo. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico 1N, bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 4:1, dando 1,92 g del compuesto del título en forma de un aceite pardo claro. MS: M + NH₄⁺ = 457,0 M + Na⁺ = 462,2.

ES 2 320 739 T3

f) Éster metílico del ácido (4-bromo-2-yodo-5-metil-fenil)-carbámico

A una solución de 5,00 g de éster metílico del ácido (4-bromo-3-metil-fenil)-carbámico en 50 ml de acetonitrilo se adicionó a 0°C 4,84 g de N-yodosuccinimida y 0,18 ml de ácido trifluormetansulfónico. Se agitó la mezcla 18 horas a temperatura ambiente. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con acetonitrilo frío y se secó hasta peso constante, lo que dio 5.800 g del compuesto del título en forma de cristales blancos fundentes a 140-141°C.

g) Éster metílico del ácido (4-bromo-3-metil-fenil)-carbámico

A una solución de 10,00 g de 4-bromo-3-metil-anilina en 50 ml de diclorometano se adicionaron 80 ml de una solución al 10 de bicarbonato sódico en agua. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se adicionó 6,2 ml (7,62 g) de metil cloroformato durante 10 minutos con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con una solución al 10% de ácido cítrico en agua, solución al 10% de bicarbonato sódico en agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, lo que dio 12,94 g del compuesto del título en forma de sólido pardo claro; punto de fusión 71-72°C.

Ejemplo 27

a) Clorhidrato de (R)-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 26a) a partir de éster ter-butílico del ácido (R)-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (MS: M+H = 201,2; mp.: 245°C (dec)). MNR: (250 MHz, DMSO-d6, delta [ppm] 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 2,43 (s, 3H); 3,50-3,74 (m, 2H); 4,36-4,58 (m, 2H); 4,74-4,89 (m, 1H); 6,34 (s, 1H); 6,82 (d, J = 7 Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,41 (d, J = 7 Hz, 1H).

Intermedio

b) Éster ter-butílico del ácido (R)-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico

A una solución de éster butílico del ácido (R)-8-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico en 15 ml de etanol se adicionó 15 g de paladio sobre carbón al 10% y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Se adicionó 0,15 g más de paladio sobre carbón al 10% y se agitó la mezcla 6 horas más bajo una atmósfera de hidrógeno. De nuevo se adicionó 0,15 g de paladio sobre carbón al 10% y se agitó la mezcla otras 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó el catalizador mediante filtración sobre dicalite y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 4:1, lo que dio 0,59 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca. MS: (M+H) = 301,3.

Ejemplo 28

a) (R)-4,7,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 26a) a partir de éster ter-butílico del ácido (R)-4,7,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (MS: M+H = 215,3). El material se aisló como la base amínica libre mediante cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano: metanol:amoníaco (9:1:0,1) en forma de un aceite amarillo claro.

HNMR: (250 MHz, CDCl₃, delta [ppm] 1,37 (d, J = 6, 5 Hz, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,07-3,42 (m, 2H); 4,06-4,26 (m, 2H); 4,34-4,42 (m, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,31 (s, 1H).

Intermedio

b) Éster ter-butílico del ácido (R)-4,7,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico

A una solución de 1,18 g de éster ter-butílico del ácido (R)-8-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indol-2-carboxílico en 12 ml de dioxano se adicionó 0,36 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 1,29 g de carbonato potásico y 0,39 g de trimetilboroxina y se calentó la mezcla 1 hora en reflujo. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con bicarbonato sódico al 10%, ácido cítrico al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo (3:1), lo que dio 0,62 g del compuesto del título e forma de espuma ligeramente amarilla. MS: (M+H) = 315,4.

ES 2 320 739 T3

Ejemplo 29

a) (R)-7-cloro-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a), a partir de (R)-7-cloro-4,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-piracino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 235,2 ([M+H]⁺). Espuma amarilla.

Intermedio

b) (R)-7-cloro-4,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico. Rendimiento: 34%. Sólido amarillo.

Sulfamidato intermedio

c) Éster ter-butilico del ácido (R,S)-5-etil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico

De conformidad con el método general del ejemplo 1f) a partir de ácido carbámico, éster (2-hidroxibutil)-dimetilético (punto de fusión: 116-118°C).

Ejemplo 30

a) Clorhidrato de (R)-7,8-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol

Se suspendió (R)-7,8-dicloro-4-metilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona en tolueno y se calentó la mezcla hasta reflujo para separar vestigios de agua. Se enfrió la mezcla hasta 0°C (baño de hielo) antes de la adición, vía jeringa, de borano en tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla 15 minutos a 0°C y se calentó hasta reflujo. Después de 4 horas se enfrió la mezcla y se destruyó el borano en exceso mediante la lenta adición de una solución de carbonato sódico al 10% (10 ml). Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 25 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se adicionó a gotas una solución de HCl en acetato de etilo. El producto se precipitó de la solución después de un corto tiempo. Se filtró, lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó, lo que dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 65%). ISP-MS: m/e 255,0 ([M+H]⁺).

Intermedio

b) (R)-7,8-dicloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6,7-dicloro-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS m/e: 268,1 (M⁺)). Rendimiento 67%. Sólido naranja claro.

Ejemplo 31

a) Clorhidrato de (R)-4-metil-6-trifluormetil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-4-metil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 255,3 ([M+H]⁺)).

Intermedio

b) (R)-4-metil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 7-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento del 8%. Sólido desteñido.

ES 2 320 739 T3

Ejemplo 32

a) (R)-7-fluoro-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

5 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-7-fluor-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 218,1 (M⁺)). Sólido destenido. Rendimiento: 79%.

Intermedios

10

b) (R)-7-fluor-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]1-ona

15

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-fluor-7-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 233,1 ([M+H]⁺)). Rendimiento del 7%. Sólido blanco.

c) Éster etílico del ácido 6-fluor-7-metil-1H-indol-2-carboxílico

20

Una mezcla de 7,6 g de éster etílico del ácido (E)/(Z)-2-[(3-fluor-2-metil-fenil)-hidrazono]-propiónico y 8,2 g de ácido p-toluensulfónico (secado mediante destilación azeotrópica con tolueno) se calentó 1 hora en reflujo en tolueno. Se enfrió la solución, vertió en solución de bicarbonato sódico acuosa semisaturada, y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluente hexano/acetato de etilo 8:1 a 6:1), lo que dio el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro, (rendimiento del 24%, punto de fusión 149°C; EI-MS m/e: 221,1 (M⁺)).

25

d) Éster etílico del ácido (E) y (Z)-2-[(3-fluor-2-metil-fenil)-hidrazono]propiónico

30

A una solución enfriada (baño de hielo) de 3-fluor-2-metil-fenil)-hidracina (8,4 g) en etanol se adicionó etil piruvato. Se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con hexano. Se recogió el precipitado formado mediante filtración y se secó bajo vacío, lo que dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco destenido (9,1 g, rendimiento 64%); EI-MS m/e: 238,1 (M⁺).

35

e) (3-fluor-2-metil-fenil)-hidracina

40

se adicionaron 24 g de 3-fluor-2-metil-anilina a 120 ml de ácido clorhídrico al 25% y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Una solución de 15 g de nitrito sódico en 80 ml de agua se adicionó a gotas a la suspensión resultante a un ratio tal que la temperatura no excediese 8°C. Una vez completada la adición se agitó la mezcla 1 hora a 0°C. Mientras se mantenía la mezcla a 0°C, se adicionó durante 30 minutos una suspensión de 195 g de cloruro de estaño (II) en 230 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25%. Se agitó la mezcla otros 20 minutos, y se filtró el precipitado formado. Se repartió la sal clorhidrato cruda entre agua y diclorometano, y se elevó el pH hasta pH8 mediante la adición de solución de hidróxido sódico seguido de solución saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se evaporó. Se recrystalizó el residuo sólido resultante en hexano, lo que dio el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro (9,2g, 34% de rendimiento, punto de fusión 69°C; EI/MS m/e: 140,1 (M⁺)).

45

Ejemplo 33

a) (R)-6-bromo-8-fluor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

55

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-6-bromo-8-fluor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona, junto con 8-fluor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol, se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 283,0 ([M+H]⁺)). Se disolvió la mezcla de compuestos (196 mg) en N,N-dimetilformamida y tri-etilamina y se adicionó di-ter-butyl-dicarbonato. Se agitó la mezcla 5 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente y purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, lo que dio éster ter-butílico del ácido 6-bromo-8-fluor-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido que se disolvió en diclorometano y ácido trifluoracético a 0°C. Se agitó la mezcla 1 hora a 0°C, se evaporó hasta sequedad y se recogió el residuo en diclorometano, se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico, agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, lo que dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Rendimiento 44%.

60

65

ES 2 320 739 T3

Intermedios

b) (R)-6-bromo-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

- 5 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 7-bromo-5-flúor-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 297,2 (M+H)⁺). Rendimiento del 56%. Sólido desteñado.

10 c) Éster etílico del ácido 7-bromo-5-flúor-1H-indol-2-carboxílico

- Se disolvieron 57 g de éster etílico del ácido (E)-2-[(2-bromo-4-flúor-fenil)-hidrazono]-propiónico en 60 ml de reactivo de Eaton y se calentó 3 horas a 50°C. Se diluyó la mezcla enfriada con diclorometano y se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano y se lavaron 15 las fases orgánicas combinadas con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente tolueno/hexano 5,1 a 1:0), lo que dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. EI-MS m/e: 285,0 ([M+H]⁺). Rendimiento: 28,6 g.

20 d) Éster etílico del ácido (E)-2-[(2-bromo-4-flúor-fenil)-hidrazono]-propiónico

- A una suspensión enfriada (baño de hielo) de 126 g de 5-(2-bromo-4-flúor-fenilazo)-2,2,5-trimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona en 550 ml de etanol se adicionó una solución de 7,8 de sodio en 200 ml de etanol. Se agitó la mezcla 5 horas a temperatura ambiente, se vertió en 200 ml de agua y se extrajeron los orgánicos con acetato de etilo. Se lavaron las 25 fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El aceite naranja resultante solidificó con el secado bajo vacío, lo que dio el compuesto del título. Rendimiento: 102 g, ISP-MS: m/e 303,2 ([M+H]⁺).

30 e) 5-(2-bromo-4-flúor-fenilazo)-2,2,5-trimetil-[1,3]di-oxano-4,6-diona

- Se disolvieron 130 g de 2-bromo-4-flúor-anilina en 700 ml de hielo y 600 ml de ácido clorhídrico 3M. Se mantuvo la suspensión resultante a alrededor de 5°C durante la adición de una solución de 47,3 g de nitrito sódico en 45 ml de agua. Una vez completada la adición se agitó la mezcla 45 minutos a alrededor de 5°C. Se adicionó lentamente la 35 suspensión parda resultante a una mezcla enfriada de 108,3 g de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4,6-diona y 932 g de acetato sódico en 400 ml de agua y 700 ml de etanol, manteniendo la temperatura entre 3 y 8°C. Se formó un precipitado amarillo. Se agitó la mezcla otras 2 horas a 3-8°C, se filtró y se lavó el precipitado con agua y se secó bajo vacío, lo que dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ISP-MS: m/e 359 ([M+H]⁺). Rendimiento 231 g, punto 40 de fusión 92-93°C.

Ejemplo 34

45 a) Clorhidrato de (R)-8-flúor-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol

- De conformidad con el método general del ejemplo 1a), utilizando éter ter-butil-metílico en lugar de tetrahidrofurano como disolvente, a partir de (R)-8-flúor-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e 219,3 ([M+H]⁺)). Se disolvió el producto (20 mg) en diclorometano y se trató con una solución de HCl en éter dietílico para precipitar la sal clorhidrato. Rendimiento: 18 mg.

Intermedio

55 b) (R)-8-flúor-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

- Se disolvió 1,2 g de (R)-6-bromo-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona en 12 ml de N,N-dimetilformamida bajo argón. Se adicionó 0,45 g de tetrakis-(trifenilfosfina)paladio, 1,56 g de carbonato potásico y 0,55 ml de trimetilboroxina. Se calentó la mezcla durante la noche a 110°C, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se 60 filtró sobre dicaliete y se lava con tetrahidrofurano. Se evaporaron los disolventes bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (tolueno/acetato de etilo 1:1 a 1:3), lo que dio el producto del título en forma de un sólido desteñado. Rendimiento: 300 mg ISP-MS: m/e 233,1 ([M+H]⁺).

65

ES 2 320 739 T3

Ejemplo 35

a) *Clorhidrato de (R)-6-etil-8-flúor-4-metil-1,2,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol*

- 5 De conformidad con el método general del ejemplo 1a), utilizando éter ter-butil-metílico en lugar de tetrahidrofurano como disolvente, a partir de (R)-6-etil-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e 233,3 ([M+H]⁺)). Se disolvió el producto en diclorometano y se trató con una solución de HCl en éter dietílico para precipitar la sal clorhidrato. Rendimiento: 62%. Sólido destenido.

10

Intermedios

b) *(R)-6-etil-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona*

- 15 Se disolvió 6,2 g de (R)-6-bromo-8-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona en 150 ml de N,N-dimetilformamida bajo argón. Se adicionó 1,43 g de (Dppf)PdCl₂, 39 g de carbonato de cesio y 41,6 ml de una solución 1M de trietilborano en tetrahidrofurano. Se calentó la mezcla 15 horas a 50°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice de fase inversa (agua/metanol 6:4 a 3:7), lo que dio el producto del título en forma de un sólido destenido. Rendimiento: 1,8 g. ISP-MS: m/e 247,3 ([M+H]⁺).
- 20

Ejemplo 36

25

a) *(R)-7-cloro-4,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-oxalato*

- De conformidad con el método general del ejemplo 14a) a partir de (R)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 234,1 ([M-C₂H₂O₄]⁺)) sólido amarillo claro.

30

Intermedios

b) *(R)-7-cloro-4,10-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona*

35

- De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-3-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido 6-cloro-3-metil-1H-indol-2-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 249,2 ([M+H]⁺)). Sólido blanco.

40

c) *Éster etílico del ácido 6-cloro-3-metilindol-1H-indol-2-carboxílico*

- Se adicionó a gotas a -5°C una solución de nitrito sódico (5,95 g, 66,2 mmol) en agua (7 ml) a una mezcla de 3-cloroanilina (10,0 g, 78,3 mmol) en agua (27 ml) y solución de ácido clorhídrico acuosa al 37% (16 ml), luego después de 15 minutos se adicionó acetato sódico (5,47 g, 66,6 mmol). En un matraz separado se trató una solución de alfa-etilacetoacetato de etilo (13,6 g, 86,2 mmol) en etanol (50 ml) con una solución de hidróxido potásico al 85% (5,69 g, 86,2 mmol) en agua (6 ml) a 0°C, luego se adicionó rápidamente hielo (80 g) y la solución de arildiazonio antes preparada. Se agitó durante 3 horas a 0°C la mezcla de dos fases obtenida y se mantuvo a 4°C durante la noche, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó. El aceite rojo resultante se adicionó dentro de 30 minutos a una mezcla hirviendo de etanol (100 ml) y cloruro de acetilo (25 ml). Después de 2 horas en reflujo se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y luego se filtró. Se evaporó el filtrado, luego se repartió entre agua y cloroformo. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄), y se evaporó. Se trituró el sólido sucesivamente en diclorometano/hexano 1:1 (100 ml) y éter (50 ml, dos veces) lo que dio el compuesto del título (4,06 g, 22%). Sólido blanco, EI-MS: m/e = 237,1 (M⁺).
- 45
- 50
- 55

Ejemplo 37

60

a) *Clorhidrato de (R)-6,7-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol*

- De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de (R)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 255,1 ([MH-Cl]⁺)) y se aisló como la sal clorhidrato. Sólido blanco.

65

ES 2 320 739 T3

Intermedio

b) (R)-6,7-dicloro-4,10-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

5 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 6,7-dicloro-3-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 269,2 ([M+H]⁺)). Sólido blanco.

10 Ejemplo 38

a) Clorhidrato de (R)-10-etoxi-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol

15 De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de (R)-10-etoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 245,3 ([MH-Cl]⁺)) y se aisló como la sal clorhidrato. Sólido blanco.

Intermedios

20

b) (R)-10-etoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

25 De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de éster etílico del ácido 3-etoxi-7-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 259,1 ([M+H]⁺)). Espuma amarillo claro.

c) Éster etílico del ácido 3-etoxi-7-metil-1H-indol-2-carboxílico

30 Se adicionó éster etílico del ácido toluen-4-sulfónico (274 mg, 1,37 mmol) y carbonato potásico (378 mg, 2,74 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-hidroxi-7-metil-1H-indol-2-carboxílico (300 mg, 1,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se agitó la mezcla a 50°C durante 16 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, hexano/acetato de etilo 6:1) dio el compuesto del título (250 mg, 74%). Sólido blanco, 35 ISP-MS: m/e = 248,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 39

40 a) (R)-10-metoxi-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de (R)-10-metoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 231,2 ([M+H]⁺)). Aceite amarillo.

45

Intermedios

b) (R)-10-metoxi-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

50 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 3-metoxi-7-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 245,3 ([M+H]⁺)). Espuma amarillo claro.

55

c) Éster etílico del ácido 3-metoxi-7-metil-1H-indol-2-carboxílico

De conformidad con el método general del ejemplo 38c) a partir de éster etílico del ácido 3-hidroxi-7-metil-1H-indol-2-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 233,2 (M⁺)). Sólido desteñado.

60

Ejemplo 40

a) (R)-4,7,9-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

65

De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de (R)-4,7,9-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e 215,4 ([M+H]⁺)). Sólido amarillo claro.

Intermedio

b) (R)-4,7,9-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

- 5 De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 4,6-dimetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 228,3 ([M])). Sólido incoloro.

10 Ejemplo 41

a) Clorhidrato de (R)-6-bromo-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

- 15 De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de (R)-6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 264,1 ([M])). Se disolvió la base libre en 3 ml de acetato de etilo y trató a gotas con 0,30 ml de una solución de ácido clorhídrico 6M en acetato de etilo. Se agitó la suspensión resultante durante 30 minutos, se filtró y se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó bajo alto vacío, lo que dio el compuesto deseado en forma de un sólido desteñado.

20

Intermedios

b) (R)-6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

- 25 Una solución de 6,10 g (145,3 mmol) de éster etílico del ácido (R)-7-bromo-1-(2-ter-butoxicarbonilamino-1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxílico en 65 ml de diclorometano se enfrió hasta 0°C y trató a gotas con 32 ml (28,7 mmol) de ácido trifluoroacético. Se separó el baño refrigerante y después de 45 minutos de agitación a temperatura ambiente se separaron todos los componentes volátiles en un evaporador giratorio y se disolvió el aceite restante en 35 ml de metanol. A esta solución se adicionó 7,93 (57,4 mmol) de carbonato potásico y se agitó la reacción durante 16 horas.
- 30 Se vertió la suspensión en agua y acetato de etilo; se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se disolvió el residuo en diclorometano, se adicionó éter ter-butil metílico y se concentró la solución en un evaporador giratorio hasta que empezó a formarse un precipitado blanco. Se filtró la suspensión, se lavó el material sólido con éster ter-butil metílico y se secó bajo alto vacío, lo que dio el compuesto deseado en forma de un sólido cristalino blanco. ISP-MS: m/e = 2.381,1 ([M+H]⁺).

35

c) Éster etílico del ácido (R)-7-bromo-1-(2-ter-butoxi-carbonilamino-1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxílico

- 40 Una solución de 8,1 g (30,1 mmol) de éster etílico del ácido 7-bromo-1H-indol-2-carboxílico en 120 ml de N,N-dimetilformamida se enfrió hasta 0°C y se adicionaron 3,55 g (31,6 mmol) de ter-butoxido potásico. Después de 30 minutos se adicionaron 7,86 g (33,1 mmol) de éster ter-butilico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico y se separó el baño refrigerante. Después de 20 horas se vertió la mezcla de reacción sobre solución de ácido cítrico acuosa al 10% y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el aceite amarillo sobre gel de sílice (0,032-0,063 mm) con éter ter-butil metílico:n-hexano (1:8) como eluyente, lo que dio el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo. ISP-MS: m/e 427,3 ([M+H]⁺).

45

Ejemplo 42

50

Clorhidrato de (R)-8-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

- De conformidad con el método general del ejemplo 41a) a partir de (R)-8-flúor-4,7-dimetil-1,2,3-tetrahidro-pirazino[1,2-a] se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 218,1 ([M])). Sólido desteñado. hallado: C, 61,17; H, 6,54; Cl, 13,65; F, 7,20; N, 10,83. C₁₃H₁₆ClFN₂ requiere C, 61,30; H, 6,33; Cl, 13,92; F, 7,45; N, 11,00%.

55

Intermedios

60

b) (R)-8-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de (R)-8-flúor-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 218,1 ([M])).

65

ES 2 320 739 T3

c) (R)-8-flúor-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 5-flúor-6-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 231,1 ([M])). Sólido incoloro.

Ejemplo 43

10 a) Clorhidrato de (R)-6-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 41a) a partir de (R)-6-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 218,1 ([M])). Sólido incoloro.

15 Intermedios

b) (R)-6-flúor-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

20 De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de (R)-6-flúor-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 218,1 ([M])). Sólido pardo claro.

25 c) (R)-6-flúor-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 5-flúor-6-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 232,1 ([M])). Sólido incoloro.

30 Ejemplo 44

a) Clorhidrato de (R)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-6-carbonitrilo

35 Una solución de 80,0 mg (0,26 mmol) de éster ter-butílico del ácido 6-ciano-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico en 3 ml de diclorometano se enfrió hasta 0°C y se trató a gotas con 1 ml de ácido trifluoracético. Después de 30 minutos se concentró la solución en un evaporador giratorio y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (0,032 g, 0,063 mm) con acetato de etilo metanol amoníaco (9:1:0,1) como eluyente. Se disolvió el producto en 3 ml de éter dietílico y se trató a gotas con 43 µl de una solución de ácido clorhídrico 6M en acetato de etilo. Se filtró la suspensión y se secó el sólido bajo alto vacío, lo que dio el compuesto deseado en forma de cristales amarillos claro. EI-MS: m/e = 211,2 ([M]).

45 Intermedios

b) Éster ter-butílico del ácido 6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico

50 A una solución de 1,0 g (3,77 mmol) de 6-bromo-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol en 10 ml de dicloro-metano se adicionó 0,99 g (4,53 mmol) de di-terbutildi-carbonato. Se agitó la solución durante 1 hora a temperatura ambiente, se separó el disolvente en un evaporador giratorio y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (0,032 g-0,063 mm) con n-hexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente, lo que dio el compuesto en forma de una espuma amarillo claro. EI-MS: m/e = 307,1 ([M]).

55 c) Éster ter-butílico del ácido 6-ciano-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico

60 Una suspensión de 0,30 g (0,82 mmol) de éster ter-butílico del ácido 6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino [1,2-a]indol-2-carboxílico, 0,29 g (3,3 mmol) de cianuro de cobre(I), 34,0 mg (0,030 mmol) de tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0), 72,9 mg (0,013 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 128,3 mg (0,82 mmol) de cianuro de tetraetilamino en 6 ml de dioxano se calentó durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con ácido cítrico acuoso al 10%, solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y salmuera. Después de secado sobre sulfato de magnesio y filtración se separó el disolvente en un evaporador giratorio y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (0,032-0,063 mm) con n-hexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente, lo que dio el producto en forma de una espuma amarillo claro. ISP-MS: m/e = 312,2 ([M+H⁺])).

ES 2 320 739 T3

Ejemplo 45

a) *Clorhidrato de 6-cloro-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol*

De conformidad con el método general del ejemplo 41a) a partir de 6-cloro-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino [1,2-a]indol se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e 235,3 ([M+H]⁺)). Sólido cristalino blanco.

Intermedios

b) *6-cloro-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol*

De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de 6-cloro-4,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 235,4 ([M+H]⁺)). Sólido cristalino blanco.

c) *6-cloro-4,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona*

De conformidad con el método general del ejemplo 41b) a partir de 6-cloro-4,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtiene el compuesto del título (EI-MS: m/e = 248,2 ([M])). Sólido cristalino blanco.

d) *Éster etílico del ácido 1-(2-ter-butoxicarbonilamino-1-metil-etil)-7-cloro-5-metil-1H-indol-2-carboxílico*

De conformidad con el método general del ejemplo 41c) a partir de éster etílico del ácido 7-cloro-5-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 394,3 ([M])). Aceite incoloro.

Ejemplo 46

a) *Clorhidrato de 6-flúor-4,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol*

De conformidad con el método general del ejemplo 41a) a partir de 6-flúor-4,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino [1,2-a]indol se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 219,3 ([M+H]⁺)). Sólido cristalino blanco.

Intermedios

b) *6-flúor-4,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol*

De conformidad con el método general del ejemplo 17a), a partir de 6-flúor-4,9-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 219,3 ([M+H]⁺)). Sólido amarillo claro.

c) *6-flúor-4,9-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona*

De conformidad con el método general del ejemplo 17b) a partir de éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS: m/e = 232,2 ([M])). Sólido cristalino amarillo claro.

Ejemplo 47

a) *Clorhidrato de (R)-6-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-a]indol*

De conformidad con el método general del ejemplo 41a) a partir de (R)-6-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 281,1 ([M+H]⁺)). Sólido cristalino amarillo claro.

Intermedios

b) *(R)-6-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol*

De conformidad con el método general del ejemplo 17a) a partir de (R)-6-bromo-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 279,1 ([M+H]⁺)). Aceite amarillo claro.

ES 2 320 739 T3

c) (R)-6-bromo-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 41b) a partir de éster etílico del ácido 7-bromo-1-(2-ter-butoxicarbonilamino-1-metil-etil)-6-metil-1H-indol-2-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 293,2 ([M+H⁺])). Sólido beige.

d) Éster etílico del ácido 7-bromo-1-(2-ter-butoxi-carbonilamino-1-metil-etil)-6-metil-1H-indol-2-carboxílico

De conformidad con el método general del ejemplo 41c) a partir de éster etílico del ácido 7-bromo-6-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 441,3 ([M+H⁺])). Aceite amarillo claro.

Ejemplo 48

a) (R)-6-cloro-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 1a) a partir de (R)-6-cloro-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título (EI-MS m/e = 234,1 (M⁺)). Rendimiento del 74%. Punto de fusión 103-105°C.

Intermedios

b) (R)-6-cloro-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 7-cloro-6-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 249,2 ([M+H⁺])). Resina pardo claro.

c) Éster etílico del ácido 7-cloro-6-metil-1H-indol-2-carboxílico

De conformidad con el método general del ejemplo 32c) a partir de una mezcla de éster etílico del ácido (E) y (Z)-2-[(2-cloro-3-metil-fenil)-hidrazono]-propiónico se obtuvo el compuesto del título (EI-MS m/e: 237,1 ([M⁺])). Sólido amarillo. Rendimiento: 67%, punto de fusión 73-75°C.

d) Éster etílico del ácido (E) y (Z)-2-[(2-cloro-3-metil-fenil)-hidrazono]-propiónico

De conformidad con el método general del ejemplo 32d) a partir de (2-cloro-3-metil-fenil)-hidracina, se obtuvo el compuesto del título (EI-MS m/e: 254,1 ([M]⁺)). Sólido amarillo. Rendimiento: 91%.

Ejemplo 49

a) Clorhidrato de (R)-10-metil-2,3,7,9,10-hexahidro-1H-8,10a-diazaciclopenta[C]fluoreno

Se disolvió (R)-10-metil-2,3,9,10-tetrahidro-1H-8H-8,10a-diazaciclopenta[c]fluoren-7-ona (0,45 g; 2 mmol) en éter dietílico (200 ml) y se adicionó en porciones, con enfriamiento hidruro de litio aluminio (0,15 g, 4 mmol). Se agitó la solución durante 2 horas bajo reflujo, se enfrió y se hidrolizó mediante adición secuencial de agua (0,6 ml) solución de hidróxido sódico (15%, 1,2 ml) y agua (1,2 ml). Se adicionó éter dietílico (100 ml), se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se agitó el residuo con hexano (20 ml) y éter dietílico (1 ml), lo que dio el compuesto del título en forma de sólido blanco; ISP-MS: m/e = 227,2 ([M+H⁺]), y cristalizó como sal HCl Alfa₂₀ = 210,2.

Intermedios

b) (R)-10-metil-2,3,9,10-tetrahidro-1H,8H-8,10a-diazaciclopenta[c]fluoren-7-ona

Éster etílico del ácido (R)-1-(2-ter-butoxi-carbonil-amino-1-metil-etil)-1,6,7,8-tetrahidro-1-aza-as-indacen-2-carboxílico (7,2 g, ~ 7 mmol) se disolvió en diclorometano (110 ml) y se trató con ácido trifluoracético (29 ml) a 0°C. Después de la separación del baño de hielo se agitó la solución durante 1 hora y se evaporó bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (120 ml); después de la adición de solución saturada de bicarbonato sódico (110 ml) y 2,6 g de carbonato potásico se agitó la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. Se adicionó agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó

ES 2 320 739 T3

(MgSO₄) y se evaporó. La cristalización en éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,6 g, 57%). EI-MS: m/e = 240,2 (M⁺).

5 c) *Éster etílico del ácido (R)-1-(2-ter-butoxicarbonil-amino-1-metil-etil)-1,6,7,8-tetrahidro-1-aza-as-indacen-2-carboxílico*

Se suspendió hidruro sódico (0,91 g, 21 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) y se adicionó con enfriamiento a 5°C una solución de éster etílico del ácido 1,6,7,8-tetrahidro-1-aza-indacen-2-carboxílico (4,0 g, 17 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml). Después de 1 hora se adicionó éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico (5,0 g, 21 mmol) y se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. Se repartió la solución entre agua helada (1.000 ml) y éter dietílico (2 x 250 ml). Se lavó la fase orgánica con agua helada y salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó. El producto se utilizó sin ulterior purificación (7,2 g). EI-MS: m/e = 386,2 (M⁺).

15 d) *Éster etílico del ácido 1,6,7,8-tetrahidro-1-aza-as-indacen-2-carboxílico*

20 De conformidad con el método general del ejemplo 32c) a partir de éster etílico del ácido 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-hidrazono]propiónico se obtuvo el compuesto del título, EI-MS: m/e = 229,21 (M⁺). Sólido amarillo. Rendimiento del 98%.

25 e) *Éster etílico del ácido 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-hidrazono]-propiónico*

De conformidad con el método general del ejemplo 32d), utilizando diclorometano como disolvente, a partir de (2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-hidracina y etil piruvato se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 247,3 (M+H⁺). Sólido pardo. Rendimiento 86%.

30 Ejemplo 50

35 a) *(R)-7-bromo-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol*

De conformidad con el método general del ejemplo 49a), a partir de (R)-7-bromo-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 279,1, 281,1 (M+H⁺).

40 *Intermedios*

b) *(R)-7-bromo-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona*

45 De conformidad con el método general del ejemplo 49b) a partir de éster etílico del ácido (R)-6-bromo-7-metil-1-(2-ter-butoxicarbonilamino-1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 293,2, 295,2 (M+H⁺) y $\alpha_{D}^{20} = -35,7$.

50 c) *Éster etílico del ácido (R)-6-bromo-7-metil-1-(2-ter-butoxicarbonilamino-1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxílico*

De conformidad con el método general del ejemplo 49c) a partir de éster etílico del ácido 6-bromo-7-metil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 439,5, 441,5 (M+H⁺).

55 d) *Éster etílico del ácido 6-bromo-7-metil-1H-indol-2-carboxílico*

60 De conformidad con el método general del ejemplo 32c) a partir de éster etílico del ácido 2-[(3-bromo-2-metil-fenil)-hidrazono]-propiónico se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 284,2 (M+H⁺).

e) *Éster etílico del ácido 2-[(3-bromo-2-metil-fenil) hidrazono]-propiónico*

65 De conformidad con el método general del ejemplo 32d), utilizando diclorometano como disolvente, a partir de (3-bromo-2-metil-fenil)-hidracina y etil piruvato, se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 301,2 (M+H⁺).

ES 2 320 739 T3

f) (3-bromo-2-metil-fenil)-hidracina

De conformidad con el método general del ejemplo 32e) a partir de 3-bromo-2-metilanilina se obtuvo el compuesto del título, EI-MS: m/e = 200,0 (M⁺). Sólido amarillo. Rendimiento del 81%.

Ejemplo 51

a) (R)-7-cloro-6-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

De conformidad con el método general del ejemplo 49a), a partir de (R)-7-bromo-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona se obtuvo el compuesto del título. ISP-MS: m/e = 239,2 (M+H⁺).

Intermedios

b) (R)-7-cloro-6-flúor-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 49b) a partir de éster etílico del ácido (R)-1-(2-ter-butoxi-carbonilamino-1-metil-etil)-6-cloro-7-flúor-1H-indol-2-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, EI-MS: m/e = 252,1 (M⁺).

c) Éster etílico del ácido (R)-1-(2-ter-butoxicarbonil-amino-1-metil-etil)-6-cloro-7-flúor-1H-indol-2-carboxílico

De conformidad con el método general del ejemplo 49c) a partir de éster etílico del ácido 6-cloro-7-flúor-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 399,4 (M+H⁺).

d) Éster etílico del ácido 6-cloro-7-flúor-1H-indol-2-carboxílico

De conformidad con el método general del ejemplo 32c) a partir de éster etílico del ácido 2-[(3-cloro-2-flúor-fenil)-hidrazono]-propiónico se obtuvo el compuesto del título, EI-MS: m/e = 241,0 (M⁺).

e) Éster etílico del ácido 2-[(3-cloro-2-flúor-fenil) hidrazono]-propiónico

De conformidad con el método general del ejemplo 32d) a partir de (3-cloro-2-flúor-fenil)-hidracina y etil piruvato se preparó el compuesto del título, EI-MS: m/e = 258,1 (M⁺).

f) (3-cloro-2-flúor-fenil)-hidracina

De conformidad con el método general del ejemplo 32e) a partir de 3-cloro-2-fluoranilina se obtuvo el compuesto del título, EI-MS: m/e = 160 (M⁺).

Ejemplo 52

(R)-4,6,10-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol

Se hizo reaccionar (R)-4,6,10-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona (200 mg, 0,8 mmol) con hidruro de litio aluminio de conformidad con el método general del ejemplo 1a). Se disolvió el material crudo obtenido en éter (10 ml) y se trató con solución de ácido oxálico (20% en etanol, 7 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó, lo que dio el compuesto del título (196 mg, 74%). Sólido blanco. Análisis calculado para C₁₆H₂₀N₂O₄: c, 63,14; h, 6,62; n, 9,20; Hallado: c, 62,86; h, 6,87; n, 8,92%.

Intermedio

(R)-4,6,10-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona

De conformidad con el método general del ejemplo 1b) a partir de éster etílico del ácido 3,7-dimetil-1H-indol-2-carboxílico y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título (ISP-MS: m/e = 229,2 ([M+H⁺])). Sólido blanco.

ES 2 320 739 T3

Ejemplo 53

a) *Clorhidrato de (R)-8-bromo-7-flúor-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol*

- 5 De conformidad con el método general del ejemplo 26a) a partir de éster ter-butílico del ácido (R)-8-bromo-7-flúor-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, punto de fusión 232°C.

10 *Intermedios*

b) *Éster ter-butílico del ácido (R)-8-bromo-7-flúor-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico*

- 15 De conformidad con el método general del ejemplo 26b) y c) a partir de 5-bromo-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloximetil]-6-flúor-1H-indol y éster ter-butílico del ácido (S)-5-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 383,2 ([M+H]⁺) y punto de fusión 116-118°C.

20 c) *5-bromo-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloximetil]-6-flúor-1H-indol*

- 20 De conformidad con el método general del ejemplo 26d) y e) a partir de éster metílico del ácido (4-bromo-5-flúor-2-yodo-fenil)-carbámico se obtuvo el compuesto del título, ISP-MS: m/e = 302,0, 300,0 ([M+H]⁺).

25 d) *Éster metílico del ácido (4-bromo-5-flúor-2-yodo-fenil)-carbámico*

De conformidad con el método general del ejemplo 26f) a partir de éster metílico del ácido (4-bromo-3-flúor-fenil)-carbámico se obtuvo el compuesto del título, punto de fusión 101-102°C.

30

e) *Éster metílico del ácido (4-bromo-3-flúor-fenil)-carbámico*

- 35 De conformidad con el método general del ejemplo 26g) a partir de 4-bromo-3-fluoranilina y metil cloroformato se obtuvo el compuesto del título, punto de fusión 121-122°C.

Ejemplo 54

40 a) *(S)-(7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-4-il)-metanol*

- A una solución de 0,240 g de (S)-4-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloximetil]-7-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona en 3 ml de THF se adicionó 1,2 ml de una solución 1M de hidruro de litio aluminio en THF. Se calentó la mezcla en reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se adicionó los 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. Se separaron las fases y se purificó la fase orgánica mediante cromatografía sobre gel de sílice con 190:10:1 de diclorometano:amoníaco acuoso al 25% como eluyente, lo que dio 0,11 g el compuesto en forma de cristales blancos (punto de fusión: 126-127°C).

50 *Intermedios*

b) *(S)-4-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloximetil]-7-trifluormetilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona*

- 55 A una solución de 0,700 g de 6-(trifluormetil)indol-2-carboxilato de etilo en 7 ml de DMF se adicionó 0,13 g de hidruro sódico (55% en aceite mineral) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución resultante se adicionó 1,20 g de éster ter-butílico del ácido (R)-5-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloximetil]-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se distribuyó la mezcla de reacción entre ácido cítrico acuoso al 10% y diclorometano y se purificó la fase orgánica mediante cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente. Se recogió el producto (1,15 g) en 1 ml de THF y se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se evaporó el disolvente y se recogió el residuo en 10 ml de metanol. A la solución resultante se adicionó 1,00 g de carbonato potásico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se purificó la mezcla reaccional mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo, lo que dio 0,36 g del compuesto del título (punto de fusión: 143-144°C).

65

ES 2 320 739 T3

Sulfamidato intermedio

Éster ter-butilico del ácido (R)-5-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloximetil]-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título a partir de éster ter-butilico del ácido (R)-{3-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi]-2-hidroxi-propil}-carbámico con el método general descrito en el ejemplo 1f). Se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con elusión de gradiente de mezclas de hexano-acetato de etilo y se obtuvo como un aceite incoloro viscoso. MS: m/e = 396,1 (M⁺). Alfa_D²⁰ = +8,26.

Ejemplo 55

a) *(S)-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-4-il)-metanol*

A una solución de 0,100 g de éster ter-butilico del ácido 8-bromo-4-hidroximetil-7-metilo-3,4-dihidro-1H-pirazino [1,2-a]indol-2-carboxílico en 1,00 ml de tolueno se adicionó 0,014 g de azabisisobutironitrilo y 0,2 ml de hidruro de tri-n-butilestano y se calentó la mezcla hasta reflujo. En intervalos de alrededor de 30 minutos, se adicionó 1,00 g de hidruro de tri-n-butilestano en porciones de 0,1 ml y se calentó luego la mezcla bajo reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró, luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 2:1 como eluyente. Se trató el intermedio con TFA a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano: metanol:amoníaco 9:1:0,1 como eluyente, lo que dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca. MS: 217,3 (M+H)⁺.

Intermedio

b) *Éster ter-butilico del ácido 8-bromo-4-hidroximetil-7-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico*

A una solución de 0,38 g de 5-bromo-6-metil-1H-indol-2-carbaldehído en 5 ml de dimetilformamida se adicionó 0,090 g de hidruro sódico (55-65% en aceite) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la solución naranja resultante se adicionaron 0,884 g de éster ter-butilico del ácido (R)-5-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloximetil]-2,2-dioxo[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre ácido cítrico al 10% y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se concentró, purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo = 4:1 como eluyente y se secó bajo alto vacío, lo que dio 0,780 g de un aceite incoloro. A una solución de 0,78 g de este aceite en 8 ml de diclorometano se adicionó 0,427 g de triacetoxiborohidruro sódico y 0,1 ml de ácido acético; se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 4:1 como eluyente y se cristalizó en metanol, lo que dio 0,320 g en forma de cristales blancos. Una suspensión de 0,30 g de estos cristales y 0,150 g de fluoruro amónico en 3 ml de metanol se calentó hasta reflujo durante 18 horas. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 2:1 como eluyente, lo que dio 0,186 g de éster ter-butilico del ácido 8-bromo-4-hidroximetil-7-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxílico en forma de una espuma blanca. MS: 395,3 (M+H).

Ejemplo 56

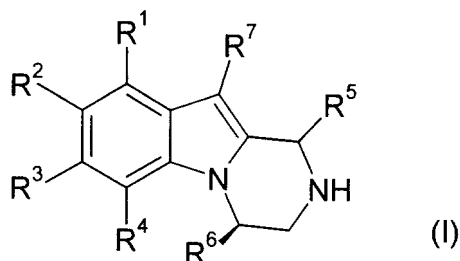
Composición farmacéutica

De forma convencional pueden prepararse comprimidos conteniendo los ingredientes siguientes:

Ingredientes	Por comprimido
Compuesto de fórmula I, o sea el compuesto de fórmula I, es decir el (R)-6-etil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol	10,0-100,0 mg
Lactosa	125,0 mg
Almidón de maíz	75,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



caracterizado porque:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfoxilo, arilsulfoxilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, amino, nitro, ciano, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, carboxi y heterociclilo.

con la condición de que por lo menos una de las fracciones R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R^6 es alquilo o cicloalquilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, alcóxicarbonilalquilo, arilóxicarbonilalquilo, formilo, alquilcarbonilo, alcoxi o alquiltio

y sus sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables, para uso como sustancia terapéuticamente activa.

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^6 es alquilo.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^6 es metilo.

4. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^5 es hidrógeno.

5. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^7 es hidrógeno, alquilo o alcoxi.

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde R^7 es hidrógeno o metilo.

7. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano.

8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo y ciano.

9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, ciano y trifluorometilo.

10. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde R^4 es metilo o etilo y R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno.

11. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde R^4 es flúor, ciano o trifluorometilo y R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan, independientemente entre hidrógeno o metilo.

12. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado entre:

(R)-6-tienil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;

(R)-6-etil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;

(R)-4-metil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;

ES 2 320 739 T3

(R)-7-bromo-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-9-cloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 5 (R)-7-cloro-8-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-4,8-dimetil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 10 (R)-7,9-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-6,9-difluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-6-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 15 (R)-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-8-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-7-bromo-9-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 20 (R)-7-cloro-10-metoxi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-7-cloro-4,6,10-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 25 (R)-7-bromo-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-4-metil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-7-cloro-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 30 (R)-4-metil-7,9-bis-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-7-cloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 35 (R)-4,6,9-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-4,6,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-7-cloro-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 40 (R)-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-8-fluoro-1-metil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetra-hidro-piracino[1,2-a]indole;
 45 (R)-8-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-4,7,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 50 (R)-7-cloro-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-7,8-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 55 (R)-4-metil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-7-fluoro-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidropiracino[1,2-a]indole;
 (R)-6-bromo-8-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 60 (R)-8-fluoro-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-6-etil-8-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 65 (R)-7-cloro-4,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
 (R)-6,7-dicloro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;

ES 2 320 739 T3

- (R)-10-etoxi-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-10-metoxi-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
5 (R)-4,7,9-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-6-bromo-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-8-fluoro-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
10 (R)-6-fluoro-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole-6-carbonitrile;
15 (R)-6-cloro-4,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-6-fluoro-4,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-6-bromo-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
20 (R)-6-cloro-4,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-10-metil-2,3,7,8,9,10-hexahidro-1H-8,10a-diazaciclopenta[c]fluoreno;
25 (R)-7-bromo-4,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-7-cloro-6-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(R)-4,6,10-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
30 (R)-8-bromo-7-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indole;
(S)-(7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indol-4-il)-metanol; y
35 (S)-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indol-4-il)-metanol.

13. Uso de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, lesión del sistema
40 nervioso central, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, diabetes insipidus, diabetes tipo II y apnea del sueño.

14. Uso de conformidad con la reivindicación 13, en donde los trastornos del sistema nervioso central se seleccionan entre depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos,
45 fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones asociadas con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la infancia, agresividad, trastornos de memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a drogas y alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa o tensión
50 premenstrual.

15. Uso de conformidad con la reivindicación 14, en donde la lesión al sistema nervioso central es por trauma, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades del SNC tóxicas o infecciosas.

16. Uso de conformidad con la reivindicación 15, en donde dicha enfermedad del SNC tóxica o infecciosa es encefalitis o meningitis.

17. Uso de conformidad con la reivindicación 13, en donde el trastorno cardiovascular es trombosis.

18. Uso de conformidad con la reivindicación 13, en donde el trastorno gastrointestinal es disfunción de la motilidad gastrointestinal.

19. Uso de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad.

20. Uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, **caracterizado** porque dicho tratamiento es tratamiento profiláctico.

ES 2 320 739 T3

21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con un portador o excipiente para uso en terapia.

5 22. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que recibe también tratamiento con un inhibidor de lipasa.

23. Uso, de conformidad con la reivindicación 24, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65