



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-76757

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO DERIVADOS DE PEPERIDINA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED.

DOMICILIO Glaxo wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN GB.

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTA, D.C., _____

SS

04/05. 01

OLARTE RAISBECK



REGISTRAR GENERAL Y COMERCIO
Radicación : 04076757 00000000 Folios: 206
Fecha (AMB): 2004-08-06 16:56:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED.

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN GB.

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA
AMERICA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/01308

Fecha Febrero 10, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/066635

Fecha Agosto 14, 2003

6

Título (54) DERIVADOS DE PIPERIDINA.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04,

AG1K31/4985

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Febrero 8, 2002

(31) Número de Solicitud

0203020.3

9

Comprobante de pago No. 60,561

Fecha

Agosto 3, 2004

0

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No.

☐

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/EP03/01308

GIUSEPPE ALVARO
Via Alessandro Fleming
2, I-37135 Verona, Italia.
Nacionalidad: ITALIANA.

ROMANO DI FABIO
Via Alessandro Fleming
2, I-37135 Verona, Italia.
Nacionalidad: ITALIANA.

MARIA ELVIRA TRANQUILLINI
Via Alessandro Fleming
2, I-37135 Verona, Italia.
Nacionalidad: ITALIANA.

SIMONE SPADA
Via Alessandro Fleming
2, I-37135 Verona, Italia.
Nacionalidad: ITALIANA.

04

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 94076757 00000000 Folios: 206
Fecha (HH): 2004-08-06 16:56:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

HIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 60,581
FECHA : AGOSTO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23290408	02/08/2004	4,607,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30095-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	9 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 de agosto de 2003

NOTARIO QUE DE ESTE
DOCUMENTO CON LA QUE
COTOCOPIA CON LA MISIÓN QUE
PROCESA EN EL LA VISTA
20 NOV 2003
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
SECRETARIO DE BAUTISTA
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debiday suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.

COMO NOTARIO EN DE ESTE
 CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
 ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
 20 NOV 2002
 BOGOTA D.C. - COLOMBIA
 NOTARIO MANUEL DE RAJISTA
 C.C. 111
 MILLIGAN

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

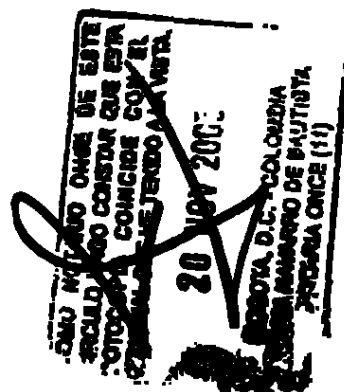
2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 14 August 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G229474**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

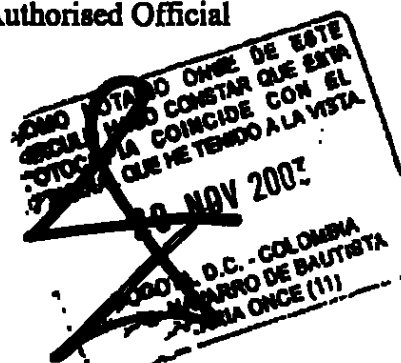
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066635 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61K 31/4985, A61P 25/00, C07D 498/04, 471/04 //
(C07D 487/04, 241:00, 209:00) (C07D 498/04, 263:00,
241:00) (C07D 487/04, 241:00, 235:00) (C07D 471/04,
241:00, 221:00)

Verona (IT). SPADA, Simone (IT/IT); GlaxoSmithKline
SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT).

(21) International Application Number: PCT/EP03/01308

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline,
CN925.1, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex
TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 10 February 2003 (10.02.2003)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0203020.3 8 February 2002 (08.02.2002) GB

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burmian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

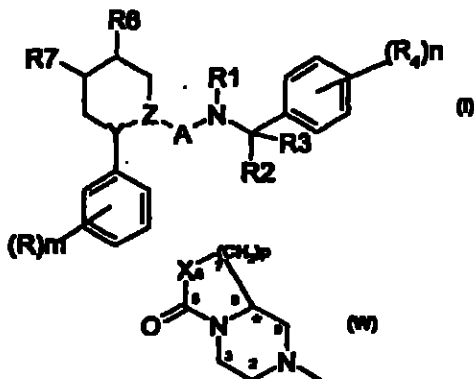
(75) Inventors/Applicants (for US only): ALVARO, Giuseppe
(IT/IT); GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming
2, I-37135 Verona (IT). DI FABIO, Romano (IT/IT);
GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Verona (IT). TRANQUILLINI, Maria, Elvira (IT/IT);
GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to piperidine derivatives of formula (I): R represents halogen or C₁₋₄ alkyl; R₁ represents C₁₋₄ alkyl; R₂ or R₃ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl; R₄ represents trifluoromethyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethoxy or halogen; R₅ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl or C₃₋₇ cycloalkyl; R₆ is hydrogen and R₇ is a radical of formula (W); R₈ is a radical of formula (W) and R₉ is hydrogen; X represents CH₃, NR₃ or O; Y represents Nitrogen and Z is CH or Y represents CH and Z is Nitrogen; A represents C(O) or S(O)_q, provided that when Y is nitrogen and Z is CH, A is not S(O)_q; m is zero or an integer from 1 to 3; n is an integer from 1 to 3; p and q are independently an integer from 1 to 2; and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof. The process for their preparation and their use in the treatment of condition mediated by tachykinins.

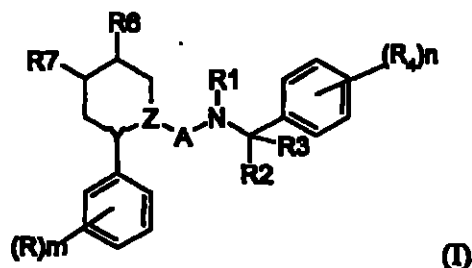
WO 03/066635 A1

PIPERIDINE DERIVATIVES

The present invention relates to diazabicyclic derivatives, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their medical use.

In particular, the invention relates to novel compounds which are potent and specific antagonists of tachykinins, including substance P and other neurokinins.

Thus, the present invention provides compounds of formula (I)



R represents halogen or C₁₋₄ alkyl;

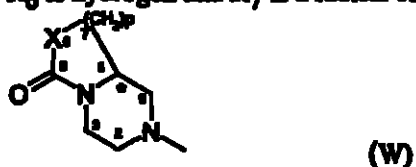
R₁ represents C₁₋₄ alkyl;

R₂ or R₃ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₄ represents trifluoromethyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethoxy or halogen;

R₅ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl or C₃₋₇ cycloalkyl;

R₆ is hydrogen and R₇ is a radical of formula (W):



or R₆ is a radical of formula (W) and R₇ is hydrogen;

X represents CH₂, NR₅ or O;

Y represents Nitrogen and Z is CH or Y represents CH and Z is Nitrogen;

A represents C(O) or S(O)_q, provided that when Y is nitrogen and Z is CH, A is not S(O)_q;

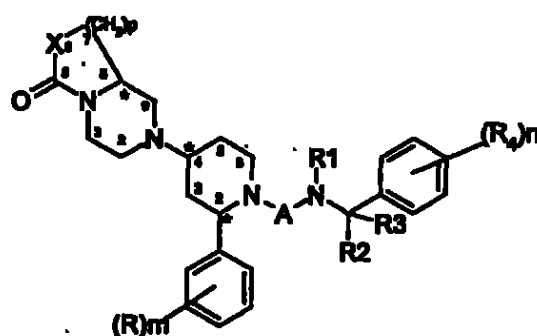
m is zero or an integer from 1 to 3;

n is an integer from 1 to 3;

p and q are independently an integer from 1 to 2;

and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

A further embodiment of the invention is



(I)

wherein

A represents C(O) or S(O)_q;

5 X represents CH₂, NR₅ or O;

R represents halogen atom or C₁₋₄ alkyl;

R₁ represents a C₁₋₄ alkyl group;

R₂ or R₃ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₄ represents trifluoromethyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethoxy or a halogen;

10 R₅ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl or C₃₋₇ cycloalkyl;

m is zero or an integer from 1 to 3;

n is an integer from 1 to 3;

p or q are independently an integer from 1 to 2;

and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

15

Suitable pharmaceutically acceptable salts of the compounds of general formula (I) include acid addition salts formed with pharmaceutically acceptable organic or inorganic acids, for example hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, alkyl- or arylsulphonates (e.g. methanesulphonates or p-toluenesulphonates), phosphates, acetates, citrates, succinates, tartrates, trifluoroacetates, lactates, fumarates, malates and maleates.

20

The solvates may, for example, be hydrates.

References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable acid addition salts together with pharmaceutically acceptable solvates.

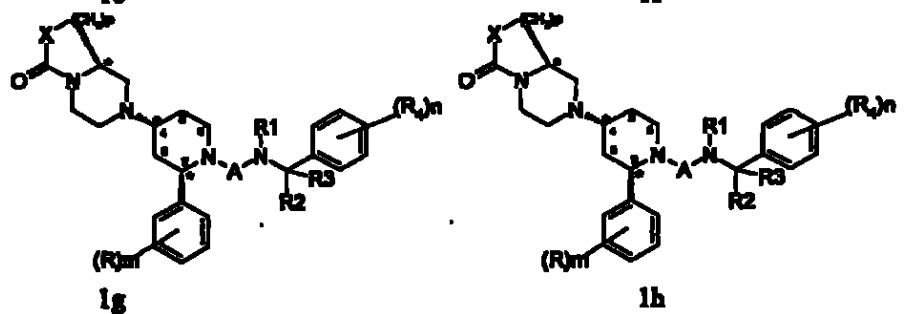
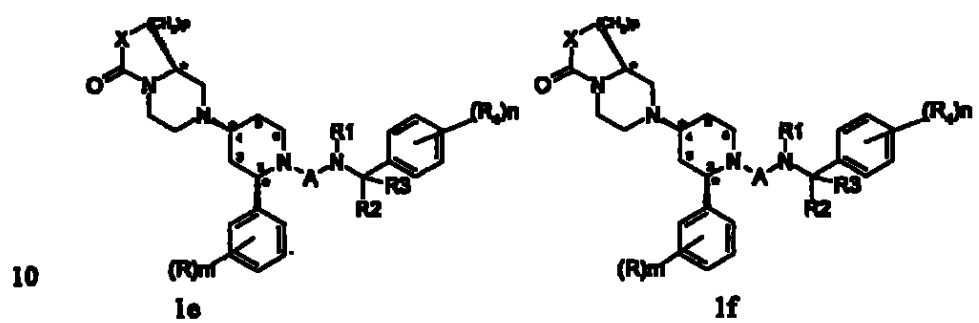
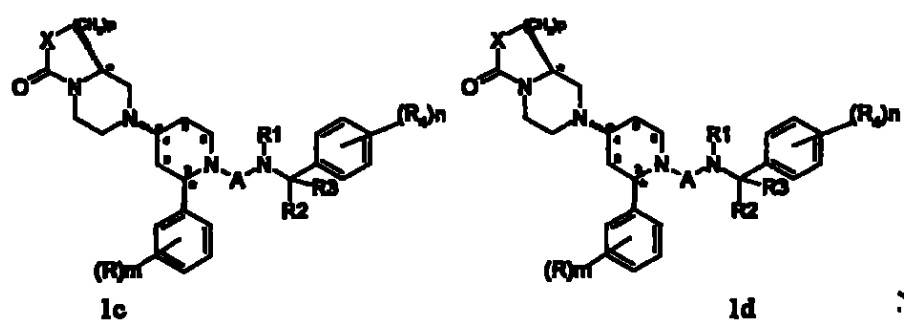
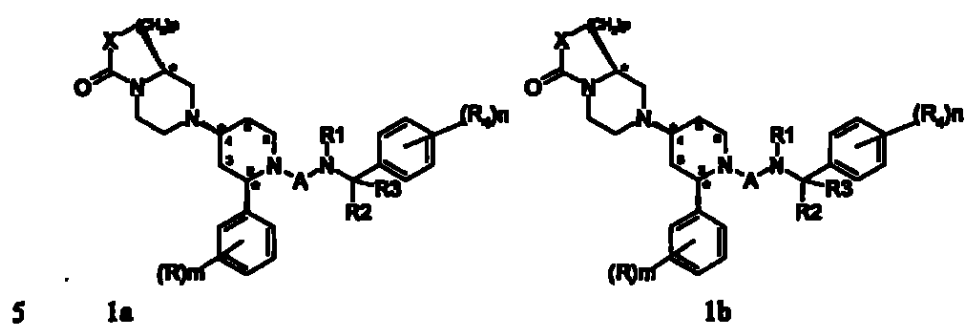
25

Suitable pharmaceutical acceptable salts of the compounds of general formula (I) may be obtained in a crystalline form and/or in an amorphous form or as a mixture thereof.

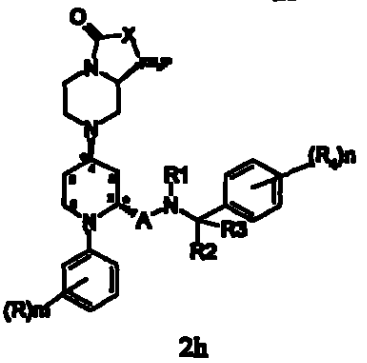
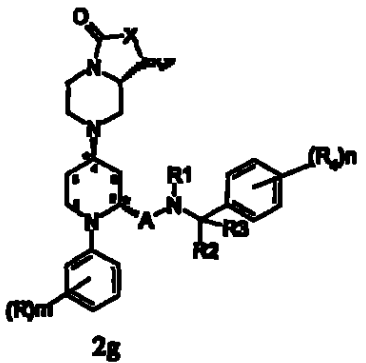
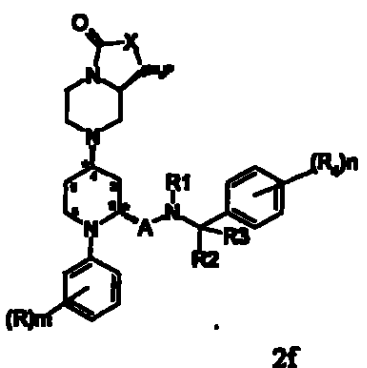
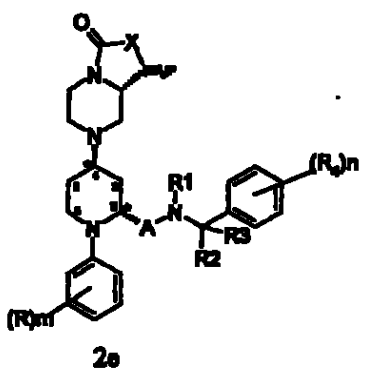
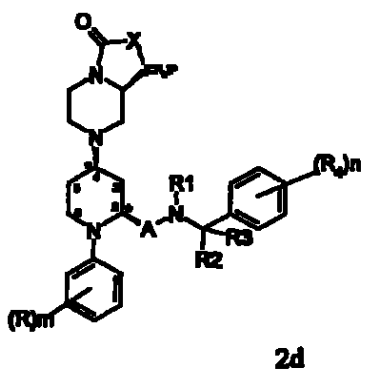
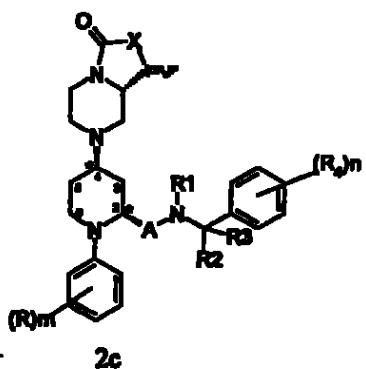
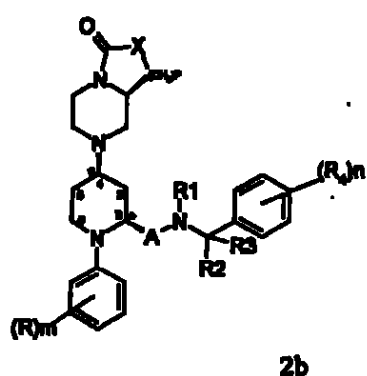
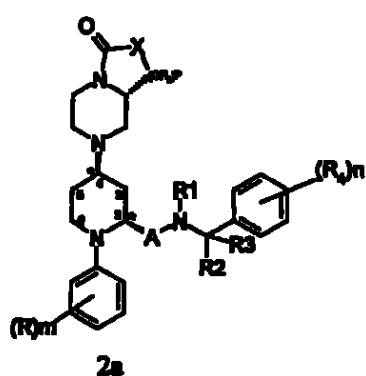
30

It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of formula (I) contain at least three chiral centres (namely the carbon atom shown as * in the formulae from 1a to 4h).

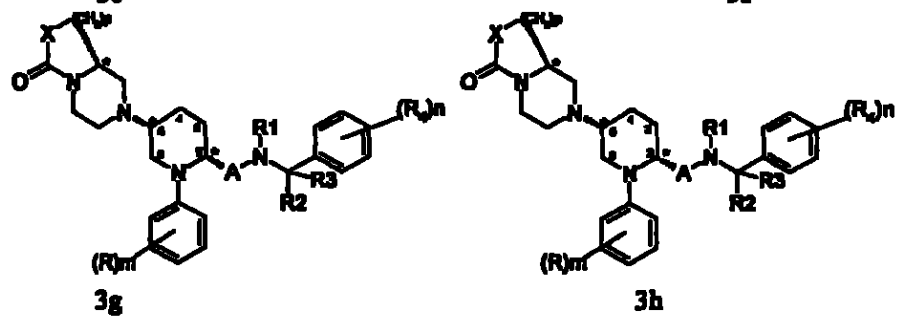
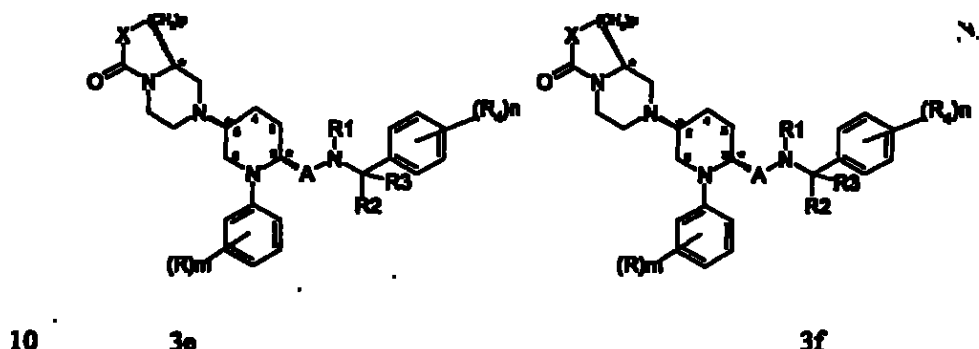
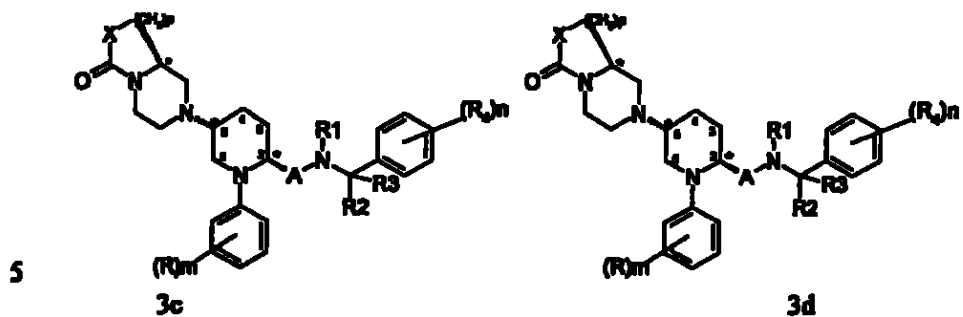
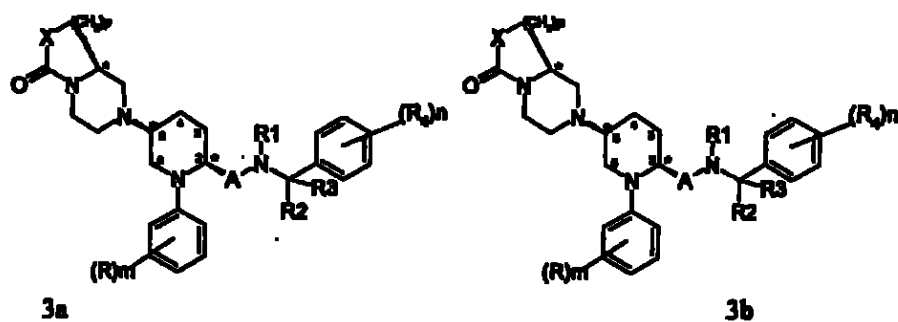
Thus, when R₆ is hydrogen, R₇ is a radical of formula (W), Z is nitrogen and Y is carbon, the chiral centres may be represented by the formulae (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g and 1h)



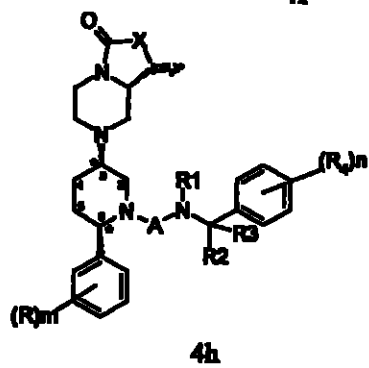
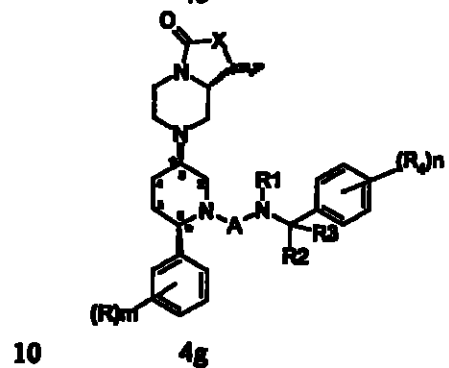
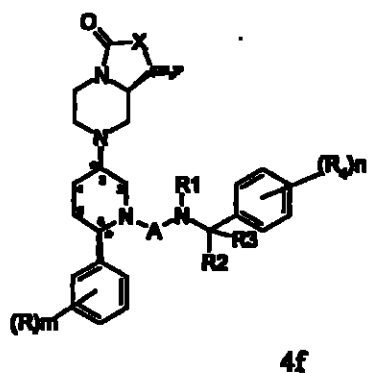
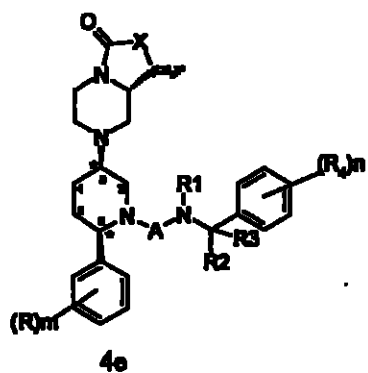
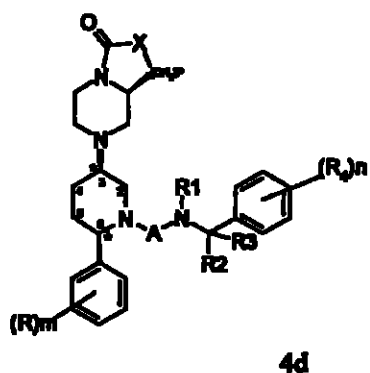
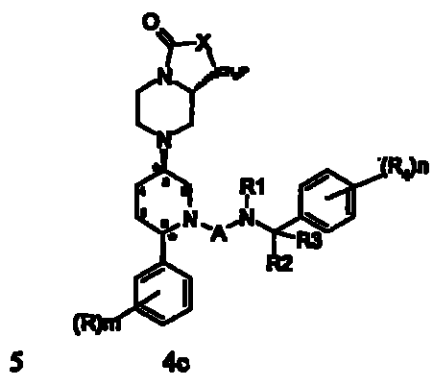
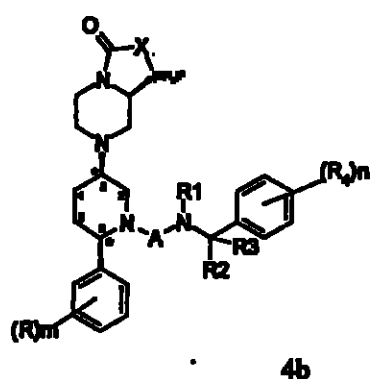
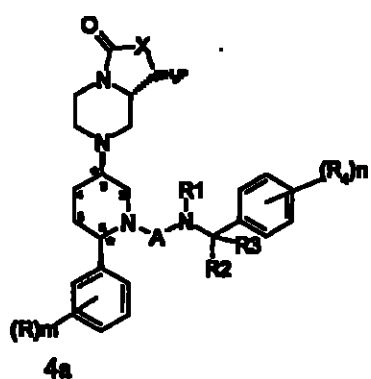
15 When R₇ is hydrogen, R₆ is a radical of formula (W), Z is CH and Y is nitrogen, the chiral centres may be represented by the formulae (2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g and 2h)



When R_6 is hydrogen, R_7 is a radical of formula (W), Z is CH and Y is nitrogen, the chiral centres may be represented by the formulae (3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g and 3h)



15 When R₇ is hydrogen, R₆ is a radical of formula (W), Z is nitrogen and Y is carbon, the chiral centres may be represented by the formulae (4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g and 4h)



The wedge shaped bond indicates that the bond is above the plane of the paper and it is referred to as β configuration. The broken bond indicates that the bond is below the plane of the paper and is in the α configuration.

- 5 In the specific compounds named below when Y is CH and Z is Nitrogen, the β configuration at the 2 position of the piperidine ring corresponds to the R configuration and the β configuration at 4 position of the piperidine ring corresponds to the S configuration. The α configuration at the 2 position of the piperidine ring corresponds to the S configuration and the α configuration at 4 position of the piperidine ring corresponds to the R configuration.

10

In the specific compounds named below when Y is Nitrogen and Z is CH, the β configuration at the 2 position of the piperidine ring corresponds to the S configuration and the β configuration at 4 position of the piperidine ring corresponds to the S configuration. The α configuration at the 2 position of the piperidine ring corresponds to the R configuration and the α configuration at 4 position of the piperidine ring corresponds to the R configuration.

15

The assignment of the R or S configuration at the 2 and the 4 positions has been made according to the rules of Cahn, Ingold and Prelog, *Experientia* 1956,12, 81.

20

The configuration of the chiral carbons atom of the piperidine ring shown in formulae from 1c to 1f, from 2c to 2f, from 3c to 3f and from 4c to 4f is hereinafter referred to as anti configuration and in formulae 1a, 1b, 1g, 1h, 2a, 2b, 2g, 2h, 3a, 3b, 3g, 3h, 4a, 4b, 4g and 4h as the syn configuration.

25

Further asymmetric carbon atoms are possible in the compounds of formula (I). Thus, when R_2 and R_3 are not the same group, the compounds of formula (I) possess at least four asymmetric carbon atoms.

30

It is to be understood that all stereoisomeric forms, including all enantiomers, diastereoisomers and all mixtures thereof, including racemates, are encompassed within the scope of the present invention and the reference to compounds of formula (I) includes all stereoisomeric forms unless otherwise stated.

35

Compounds (I) may be obtained as a crystalline form. Thus for example Compounds of formula(I) may be obtained as an anhydrous crystalline form or as a dihydrate crystalline form or a mixture thereof. It is to be understood that these crystalline forms or a mixture thereof are encompassed within the scope of the invention.

40

Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention.

The present invention also includes isotopically-labelled compound. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I and ^{125}I .

- 5 Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H , ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{18}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography) and ^{123}I are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Furthermore, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula (I) of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

20

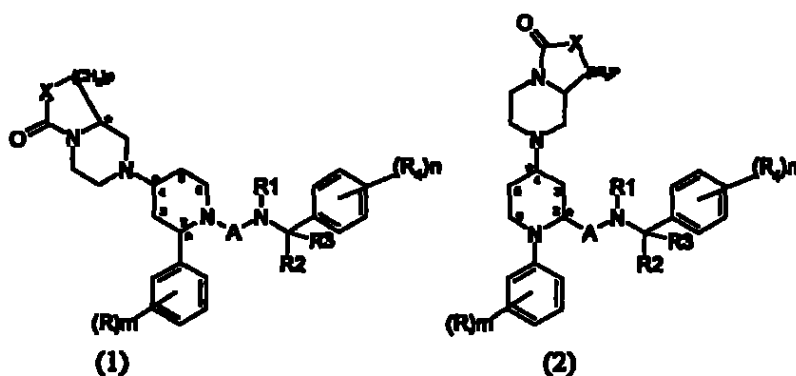
The term C_{1-4} alkyl as used herein as a group or a part of the group refers to a straight or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms; examples of such groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or tert butyl.

- 25 The term C_{1-4} alkoxy group may be a straight chain or a branched chain alkoxy group, for example methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or methylprop-2-oxy.

The term halogen refers to a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

- 30 The term C_{3-7} cycloalkyl group means a non aromatic monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 7 carbon atoms such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

- 35 A group of preferred compounds of the invention is that in which R_6 is hydrogen, R_7 is a radical of formula (W) and Y is CH and Z is nitrogen or wherein R_6 is a radical of formula (W), R_7 is a hydrogen and Y is nitrogen and Z is CH. These compounds are represented by the formulae (1) and (2) respectively, wherein R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, X, m, n, and p have the meanings defined for compounds of formula (I).



A preferred class of compounds of formula(I) is that wherein A is C(O).

5

Another preferred class of compounds of formula(I) is that wherein X is CH₂.

A further preferred class of compounds of formula(I) is that wherein p is 1.

- 10 When Y is CH and Z is Nitrogen, a preferred group of compounds of formula (I) is that in which the carbon atom at the 2-position of the piperidine ring is in the β configuration.

- When Y is CH and Z is Nitrogen, a further preferred group of compounds of formula (I) is that in which the carbon atom at the 2-position of the piperidine ring and the carbon atom bearing the group (W) are in the β configuration.
- 15

A further preferred group of compounds of formula (I) is that in which the carbon atom at the 2-position of the piperidine ring and the carbon atom bearing the group (W) are in the syn configuration.

20

When R represents halogen, this is suitably chlorine or more preferably fluorine or when R is C₁₋₄ alkyl, this is suitably methyl or ethyl.

- R is preferably a halogen (e.g. fluorine) and/or a C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl) group and m is preferably zero or an integer from 1 to 2.
- 25

R₁ is preferably a methyl group.

R₂ is preferably a hydrogen atom or a methyl group.

30

R₃ is preferably a hydrogen atom or a methyl group.

R₄ is preferably a trifluoromethyl group or halogen (e.g. chlorine).

A preferred class of compounds of formula (I) is that wherein each R is independently a halogen (e.g. fluorine) or a C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl) group, wherein m is 0, 1 or 2. More preferably, m is 1 or 2. Within this class, those wherein R is at the 2 and/or 4 position in the phenyl ring are particularly preferred.

5

Compounds of formula (I), wherein each R₄ is independently trifluoromethyl group or halogen (e.g. chlorine), n is 2, represent a preferred class of compounds and within this class the groups R₄ are preferably at the 3 and 5 position in the phenyl ring.

- 10 A group of preferred compounds of formula (I) is that wherein R₆ is hydrogen, R₇ is a radical of formula (W) and Y is CH and Z is nitrogen or wherein R₆ is a radical of formula (W), R₇ is a hydrogen and Y is nitrogen and Z is CH and A is C(O).

- 15 A group of further preferred compounds of formula (I) is that in which R₆ is hydrogen, R₇ is a radical of formula (W) and Y is CH and Z is nitrogen or wherein R₆ is a radical of formula (W), R₇ is a hydrogen and Y is nitrogen and Z is CH; A is C(O) and X is CH₂.

- 20 A group of further particularly preferred compounds of formula (I) is that in which R₆ is hydrogen, R₇ is a radical of formula (W) and Y is CH and Z is nitrogen or wherein R₆ is a radical of formula (W), R₇ is a hydrogen and Y is nitrogen and Z is CH; A is C(O);
X is CH₂;
R is independently a halogen (e.g. fluorine) or a C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl) group;
R₄ is a trifluoromethyl group;
25 m is 1 or 2;
n is 2;
p is 1.

Preferred compounds according to the invention are:

- 30 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamide;
2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide;
35 1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide;
and enantiomers, diastereoisomers pharmaceutically acceptable salts (e.g. hydrochloride, methanesulphonate or maleate) and solvates thereof.

Particular preferred compounds of the invention are:

- 40 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide;

19
2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2- α]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide; and amorphous and crystalline forms thereof and pharmaceutically acceptable salts (e.g. hydrochloride or maleate) and solvates thereof.

5

Tachykinins are a family of peptides that share a common carboxyl-terminal sequence (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂). They are actively involved in the physiology of both lower and advanced lifeforms. In mammalian lifeforms, the main tachykinins are substance P (SP), Neurokinin A (NKA) and Neurokinin B (NKB) which act as neurotransmitters and neuromodulators. Mammalian tachykinins may contribute to the pathophysiology of a number of human diseases.

10

Three types of tachykinins receptors have been identified, namely NK1 (SP-preferring), NK2 (NKA-preferring) and NK3 (NKB-preferring) which are widely distributed throughout the central nervous (CNS) and peripheral nervous system.

15

Particularly, the compounds of the invention are antagonists of the NK1 receptor.

By virtue of their efficacy as tachykinins receptor (especially NK1 receptor) antagonists, the compounds of the present invention are particularly useful for the treatment of CNS disorders and psychotic disorders, in particular in the treatment or prevention of depressive states and/or in the treatment of anxiety.

20

NK₁-receptor binding affinity has been determined in vitro by measuring the compounds' ability to displace [³H] - substance P (SP) from recombinant human NK₁ receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell membranes and from gerbil and marmoset brain cortex homogenates.

25

Membrane preparation from hNK1-CHO cells were performed essentially as described by Beattie et al. (Br. J. Pharmacol, 116:3149-3157, 1995).

hNK1-CHO cells were harvested in phosphate buffered saline (PBS) containing 5mM EDTA and centrifuged at 913g for 8 min at 4°C. Cells were then re-suspended in 10 volumes of membrane-preparation buffer (HEPES 50mM, pH 7.4, containing 0.1mM leupeptin, 40µg/ml bacitracin, 1mM EDTA, 1mM Pefabloc and 2µM pepstatin A) and homogenised. The suspension was centrifuged at 48,000g for 20 minutes at 4°C. The final pellet was re-suspended in 10 volumes of membrane preparation buffer and re-homogenised. Suspensions of membrane were then frozen at -80°C until required.

30

35

The assay volume of 200 µl consisted of 2µl of DMSO or increasing concentrations of test compound dissolved in DMSO (1pM-1µM final concentration), 100µl of [³H]-SP (0.5nM final concentration), and 100µl of membrane suspension (8 µg of protein per well) in incubation buffer (containing 50mM HEPES, pH 7.4, 3mM MnCl₂, and 0.02% BSA). The incubation was carried out at room temperature for 40min. Non-specific binding was defined by the addition of cold SP (1µM). The reaction was stopped by rapid filtration. Filters were washed 5 times with 200µl of ice-cold 0.9% w/v NaCl, and radioactivity was counted in a

40

microplate scintillation counter. In each experiment, every concentration of displacer was tested in duplicate.

- 5 Mongolian gerbil (60g, Charles River) and common marmoset (*Callithrix jacchus*, 300-400g, GSK colony, Verona, Italy) brain cortex homogenates were prepared as follows: fresh tissues were weighed, crumbled and homogenised in 10 volumes of membrane-preparation buffer. The homogenate was then centrifuged at 48,000g for 20 minutes, and the pellet was washed once more by resuspension in 10 volumes of membrane preparation buffer and centrifugation at 48,000g for 20 minutes. The final pellet was re-suspended in 7-10 volumes of membrane
10 preparation buffer and subdivided in aliquots frozen at -80°C until use.
- The assay volume of 400 µl consisted of 100µl of incubation buffer (containing 50mM HEPES, pH 7.4, 3mM MnCl₂, and 0.02% BSA), 4µl of DMSO or increasing concentrations of test compound dissolved in DMSO (1 pM-1µM final concentration), 100µl of [³H]-SP (0.5nM-0.8nM final concentration) in incubation buffer and 200µl of membrane suspension
15 (0.6 mg protein for gerbil, and 0.8 mg protein for marmoset) in incubation buffer containing 2 µg/ml leupeptin, 20 µg/ml bacitracin and 0.5µM phosphoramidon. The incubation proceeded at room temperature for 60 min. Non-specific binding was defined by the addition of cold SP (1µM). The reaction was stopped by rapid filtration. Filters were washed 3 times with 1ml ice cold wash buffer (containing 50mM HEPES, pH 7.4, and 3mM MnCl₂), and
20 radioactivity was counted in a liquid scintillation counter.

- The potency of test compounds to inhibit SP or GR73632-induced increase of [Ca²⁺]_i in hNK1/CHO cells was determined in functional experiments by using FLIPR (fluorimetric imaging plate reader) technology.
- 25 hNK1/CHO cells were seeded at a density of 60,000 cells per well and cultured overnight in Ham's F-12 medium supplemented with 10% (v/v) heat-inactivated fetal bovine serum and 2 mM glutamine. The cells were then incubated for the labelling in the culture medium containing the fluorescent calcium indicator Fluo-4 AM (2µM), the organic anions transport blocker probenecid (5mM), and HEPES (20mM) for 30 min in a humidified atmosphere of
30 5% CO₂. After washing with Hanks' Balanced Salts Solution (HBSS) containing 20mM HEPES and 2.5mM probenecid, the cells were incubated for 60min at 37°C in wash buffer containing 0.02%BSA either in the absence (control) or in the presence of test compounds. The plates were then placed into a FLIPR to monitor cell fluorescence (ex=488 nm, em=510-570 nm) before and after the addition of different concentrations of SP or GR73632 in assay
35 buffer. Experiments were carried out by using a laser setting of 1.0 W and a 0.4 sec charge coupled device (CCD) camera shutter speed.

- Compounds of the invention have also been found to exhibit anxiolytic activity in conventional tests. For example in marmoset human threat test (Costall et al., 1988).

- 40 The action of the compounds of the invention at the NK₁ receptor may be determined by using conventional tests. Thus, the ability to penetrate the central nervous system and to bind

at the NK₁ receptor was demonstrated in vivo by their inhibitory effect on the change in the behaviour induced by intracerebroventricular applied substance P in the gerbil, according to the gerbil foot tapping model as described by Rupniak & Williams, Eur. J. of Pharmacol., 265, 179-183, 1994.

- 5 Compounds of the invention are useful in the treatment of CNS disorders and psychotic disorders, in particular in the treatment or prevention of depressive states and /or in the treatment of anxiety as defined in, but not restricted to, Diagnostic Statistical of Mental Disorder (DSM) IV edition edit by American Psychiatric Association and International
- 10 Classification Diseases 10th revision (ICD10). Thus, for example, depressive states include Major Depressive Disorders (MDD), including bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes, recurrent brief depression, with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features including anorexia, weight loss, atypical features, anxious depression, cyclothymic or
- 15 postpartum onset. Other mood disorders encompassed within the term major depressive disorders include dysthymic disorders with early or late onset and with or without atypical features, neurotic depression, post-traumatic stress disorders and social phobia; dementia of the Alzheimer's type, with early or late onset, with depressed mood; vascular dementia with depressed mood;
- 20 mood disorders induced by alcohol, amphetamines, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics, anxiolytics and other substances; schizoaffective disorder of the depressed type; and adjustment disorder with depressed mood. Major depressive disorders may also result from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion, etc.
- 25 The term anxiety includes anxiety disorders, such as panic disorders with or without agoraphobia, agoraphobia, phobias, for example, social phobias or agoraphobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders including post-traumatic stress disorders, generalised anxiety disorders, acute stress disorders and mixed anxiety-depression disorders.
- 30 Compounds of the invention are useful as analgesics. In particular, they are useful in the treatment of traumatic pain such as postoperative pain; traumatic avulsion pain such as brachial plexus; chronic pain such as arthritic pain such as occurring in osteo-, rheumatoid or psoriatic arthritis; neuropathic pain such as post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia, fibromyalgia, causalgia, peripheral neuropathy, diabetic
- 35 neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy, AIDS related neuropathy, occipital neuralgia, geniculate neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, reflex sympathetic dystrophy, phantom limb pain; various forms of headache such as migraine, acute or chronic tension headache, temporomandibular pain, maxillary sinus pain, cluster headache; odontalgia; cancer pain; pain of visceral origin; gastrointestinal pain; nerve entrapment pain; sport's injury pain;
- 40 dysmenorrhoea; menstrual pain; meningitis; arachnoiditis; musculoskeletal pain; low back pain e.g. spinal stenosis; prolapsed disc; sciatica; angina; ankylosing spondylitis; gout; burns; scar pain; itch and thalamic pain such as post stroke thalamic pain.

Compounds of the invention are also useful in the treatment of sleep disorders including dysomnia, insomnia, sleep apnea, narcolepsy, and circadian rhythmic disorders.

- 5 Compounds of the invention are also useful in the treatment or prevention of the cognitive disorders. Cognitive disorders include dementia, amnesic disorders and cognitive disorders not otherwise specified.

- 10 Furthermore, compounds of the invention are also useful as memory and/or cognition enhancers in healthy humans with no cognitive and/or memory deficit.

- Compounds of the invention are also useful in the treatment of tolerance to and dependence on a number of substances. For example, they are useful in the treatment of dependence on nicotine, alcohol, caffeine, phencyclidine (phencyclidine like compounds) or in the treatment
15 of tolerance to and dependence on opiates (e.g. cannabis, heroin, morphine) or benzodiazepines; in the treatment of addiction to cocaine, sedative hypnotic, amphetamine or amphetamine-related drugs (e.g. dextroamphetamine, methylamphetamine) or a combination thereof.

- 20 Compounds of the invention are also useful as anti-inflammatory agents. In particular, they are useful in the treatment of inflammation in asthma, influenza, chronic bronchitis and rheumatoid arthritis; in the treatment of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract such as Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease and non-steroidal anti-inflammatory drug induced damage; inflammatory diseases of the skin such as herpes and
25 eczema; inflammatory diseases of the bladder such as cystitis and urge incontinence; and eye and dental inflammation.

- Compounds of the invention are also useful in the treatment of allergic disorders, in particular allergic disorders of the skin such as urticaria, and allergic disorders of the airways such as
30 rhinitis.

- Compounds of the invention are also useful in the treatment or prevention of schizophrenic disorders including paranoid schizophrenia, disorganised schizophrenia, catatonic schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, residual schizophrenia.

- 35 Compounds of the invention are also useful in the treatment of emesis, i.e. nausea, retching and vomiting. Emesis includes acute emesis, delayed emesis and anticipatory emesis. The compounds of the invention are useful in the treatment of emesis however induced. For example, emesis may be induced by drugs such as cancer chemotherapeutic agents such as
40 alkylating agents, e.g. cyclophosphamide, carmustine, lomustine and chlorambucil; cytotoxic antibiotics, e.g. dactinomycin, doxorubicin, mitomycin-C and bleomycin; anti-metabolites, e.g. cytarabine, methotrexate and 5-fluorouracil; vinca alkaloids, e.g. etoposide, vinblastine

and vincristine; and others such as cisplatin, dacarbazine, procarbazine and hydroxyurea; and combinations thereof; radiation sickness; radiation therapy, e.g. irradiation of the thorax or abdomen, such as in the treatment of cancer; poisons; toxins such as toxins caused by metabolic disorders or by infection, e.g. gastritis, or released during bacterial or viral gastrointestinal infection; pregnancy; vestibular disorders, such as motion sickness, vertigo, dizziness and Meniere's disease; post-operative sickness; gastrointestinal obstruction; reduced gastrointestinal motility; visceral pain, e.g. myocardial infarction or peritonitis; migraine; increased intracranial pressure; decreased intracranial pressure (e.g. altitude sickness); opioid analgesics, such as morphine; and gastro-oesophageal reflux disease (GERD) such as erosive GERD and symptomatic GERD or non erosive GERD, acid indigestion, over-indulgence of food or drink, acid stomach, sour stomach, waterbrash/regurgitation, heartburn, such as episodic heartburn, nocturnal heartburn, and meal-induced heartburn, dyspepsia and functional dyspepsia.

Compounds of the invention are also useful in the treatment of gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux disease (GERD) such as erosive GERD and symptomatic GERD or non erosive GERD, acid indigestion, over-indulgence of food or drink, acid stomach, sour stomach, waterbrash/regurgitation, heartburn, such as episodic heartburn, nocturnal heartburn, and meal-induced heartburn, dyspepsia and functional dyspepsia (such as ulcer-like dyspepsia, dysmotility-like dyspepsia and unspecified dyspepsia) chronic constipation; skin disorders such as psoriasis, pruritis and sunburn; vasospastic diseases such as angina, vascular headache and Reynaud's disease; cerebral ischaemia such as cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciitis; disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus and rheumatic diseases such as fibrositis; and cough.

The compounds of the invention are also useful in premenstrual dysphoric disorder (PMDD), in chronic fatigue syndrome and Multiple sclerosis.

Compounds of the invention have been found to exhibit anxiolytic and antidepressant activity in conventional tests. For example, in Guinea pig pups separation-induced vocalisations (Molewijk et al., 1996).

Compounds of the invention are also useful in the treatment of convulsions and epilepsy.

Compounds of the invention may be administered in combination with other active substances such as 5HT3 antagonists, serotonin agonists, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants or dopaminergic antidepressants.

Suitable 5HT₃ antagonists which may be used in combination with the compounds of the inventions include for example ondansetron, granisetron and metoclopramide.

5 Suitable serotonin agonists which may be used in combination with the compounds of the invention include sumatriptan, narivoline, yohimbine and metoclopramide.

10 Suitable SSRI which may be used in combination with the compounds of the invention include fluoxetine, citalopram, fenoxetine, fluvoxamine, paroxetine, indalpine, sertraline and zimeldine.

15 Suitable SNRI which may be used in combination with the compounds of the invention include venlafaxine and reboxetine.

20 Suitable tricyclic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include imipramine, amitriptyline, clomipramine and nortriptyline.

Suitable dopaminergic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include bupropion and amineptine.

25 It will be appreciated that the compounds of the combination may be administered simultaneously (either in the same or different pharmaceutical formulations) or sequentially.

The invention therefore provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy, in particular in human medicine.

30 There is also provided as a further aspect of the invention the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by tachykinins, including substance P and other neurokinins.

35 In a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the treatment of conditions mediated by tachykinins, including substance P and other neurokinins.

40 In an alternative or further aspect there is provided a method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of conditions mediated by tachykinins, including substance P and other neurokinins, comprising administration of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

It will be appreciated that reference to treatment is intended to include prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms. Compounds of formula (I) may be administered as the raw chemical but the active ingredient is preferably presented as a pharmaceutical formulation.

Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical composition which comprises at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and formulated for administration by any convenient route. Such compositions are preferably in a form adapted for use in medicine, in particular human medicine, and can conveniently be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

Thus, compounds of formula (I) may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical (including ophthalmic and nasal), depot or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose).

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils); and preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid). The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and sweetening agents as appropriate.

Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

For buccal administration the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form e.g. in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use.

The compounds of the invention may be formulated for topical administration in the form of ointments, creams, gels, lotions, pessaries, aerosols or drops (e.g. eye, ear or nose drops). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye may be manufactured in a sterile manner using sterilised components.

Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, or colouring agents. Drops may be formulated with an aqueous or non-aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilising agents, solubilising agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

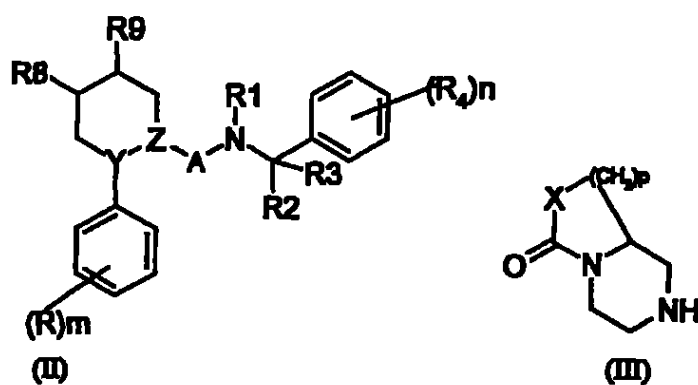
The compounds of the invention may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

For intranasal administration, the compounds of the invention may be formulated as solutions for administration via a suitable metered or unitary dose device or alternatively as a powder mix with a suitable carrier for administration using a suitable delivery device.

A proposed dose of the compounds of the invention is 1 to about 1000mg per day. It will be appreciated that it may be necessary to make routine variations to the dosage, depending on the age and condition of the patient and the precise dosage will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. The dosage will also depend on the route of administration and the particular compound selected.

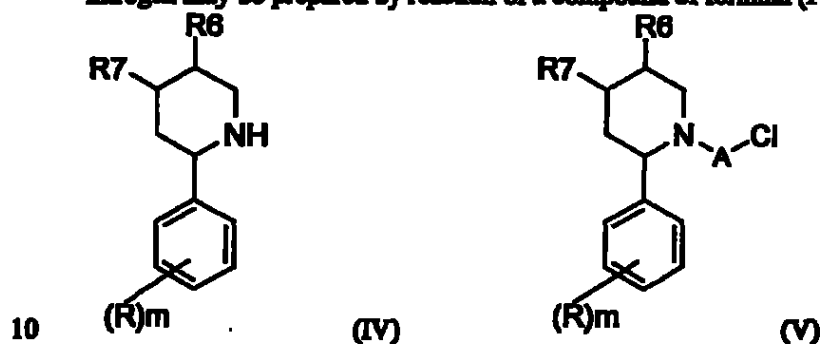
Compounds of formula (I), and salts and solvates thereof, may be prepared by the general methods outlined hereinafter. In the following description, the groups X, Y, Z, A, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, m, n and p, have the meaning as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

Compounds of formula (I) may be prepared by reductive N-alkylation of a compound of formula (II), wherein R₈ is =O and R₉ is hydrogen or R₈ is hydrogen and R₉ is =O

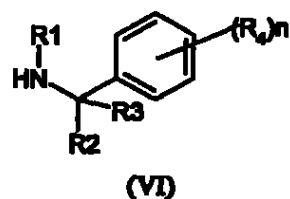


with diazabicyclo derivatives (III) or salts thereof. The reaction is conveniently carried out in an aprotic solvent such as dichloroethane and in the presence of a suitable metal reducing agent such as sodium borohydride or sodium triacetoxyborohydride.

In a further embodiment of the invention, compounds of formula (I), wherein Y is CH, Z is nitrogen may be prepared by reaction of a compound of formula (IV)

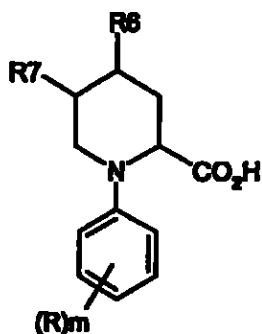


with triphosgene or $S(O)_pCl$ wherein p is an integer from 1 to 2 in an aprotic solvent such as dichloromethane and in the presence of an organic base such triethylamine to form the intermediate compound (V) in which A is C(O) or $S(O)_p$ respectively which may be isolated if required, followed by reaction of compound (V) with the amine compound (VI)



The reaction conveniently takes place in an aprotic solvent such as a hydrocarbon, a halohydrocarbon such as dichloromethane or an ether such as tetrahydrofuran optionally in the presence of a base such as a tertiary amine e.g. diisopropylethylamine.

In a further embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein Y is nitrogen and Z is CH may be prepared by reaction of an activated derivative of the carboxylic acid of formula (VII), with amine (VI) or salts thereof, optionally in the presence of a suitable base.



(VII)

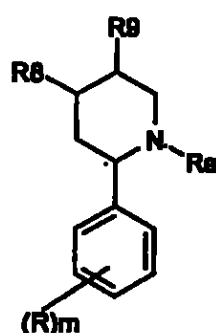
Suitable activated derivatives of the carboxyl group include the corresponding acyl halide, mixed anhydride, activated ester such as a thioester or a derivative formed between the carboxylic acid group and a coupling agent such as that used in peptide chemistry, for example O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate.

The reaction is preferably carried out in an aprotic solvent such as an ether, e.g. tetrahydrofuran, a halohydrocarbon, e.g. dichloromethane, N,N-dimethylformamide or acetonitrile.

Suitable base for use in this reaction include organic base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine.

The activated derivatives of the carboxylic acid (VII) may be prepared by conventional means. A particularly suitable activated derivative for use in this reaction is obtained by reaction of the carboxylic acid (II) with O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate in a suitable aprotic solvent such as an ether e.g. tetrahydrofuran, a halohydrocarbon e.g. dichloromethane, an amide e.g. N,N-dimethylformamide or acetonitrile.

Compounds of formula (II), in which Y is CH, Z is nitrogen may be prepared by treating compounds of formula (VIII), wherein R₈ and R₉ have the meanings defined for compounds of formula (II) and R_a is a nitrogen protecting group,



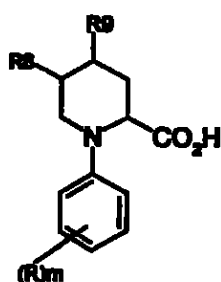
(VIII)

using, after removal of R_{8a} , the same procedures described above for the preparation of compounds of formula (I) from compounds of formula (IV).

5

Compounds of formula (II), wherein R_8 and R_9 have the meanings defined for compounds of formula (II) and in which Y is nitrogen, Z is CH_2 , may be prepared by treating compounds of formula (IX)

10



(IX)

using the same procedures described above for the preparation of compounds of formula (II) from compounds of formula (VII).

- 15 Compounds of formulae (IV) and (VII) may be prepared by reductive N-alkylation of a piperidine of formula (VIII) and a carboxylic acid (IX) or esters thereof (such as methyl, ethyl and the like) respectively with a diazabicyclic derivatives (III) or salts thereof. The reaction is conveniently carried out in an aprotic solvent such as dichloroethane and in the presence of a suitable metal reducing agent such as sodium borohydride or sodium triacetoxyborohydride.

20

Examples of suitable nitrogen protecting groups R_{8a} include alkoxycarbonyl e.g. t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, arylsulphonyl e.g. phenylsulphonyl or 2-trimethylsilyloxyethyl.

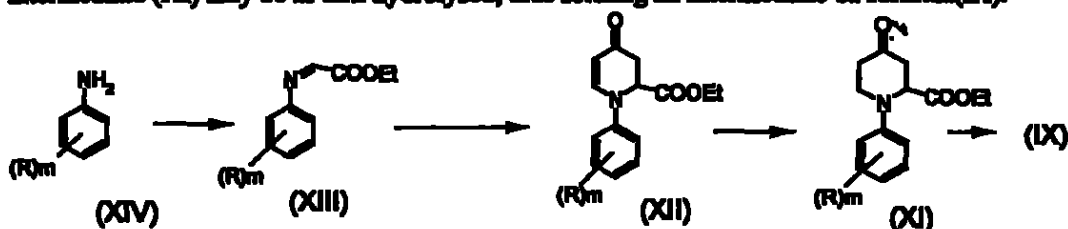
- 25 Protection and deprotection may be effected using conventional techniques such as those described in "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Ed." by T.W. Greene and P. G. M. Wuts (John Wiley and Sons, 1991) and as described in the examples hereinafter

Compounds of formula (VIII) are either known compounds or may be prepared by analogous methods to those used for known compounds.

Thus, for example, compound (VIII) and enantiomers thereof may be prepared using Comins reaction as described in *Journal American Chemical Society* 1994, 116, 4719-4728, followed by reduction of 2,3 dihydro-1H-pyridin-4-one derivative to piperidine-4-one derivative. The reduction may be effected using hydrogen and metal catalyst e.g. palladium on a suitable support e.g. carbon or alumina. The reaction is carried out in a solvent such as ester e.g. ethyl acetate.

- 10 Compounds of formula (IX) wherein R_8 is =O and R_9 is hydrogen are known compounds and they may be prepared according to the procedures as described in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol 2, N°11, pp 1357-1360, 1992.

- 15 Compounds of formula (IX) wherein R_9 is =O and R_8 is hydrogen are novel compounds and they may be prepared for example by reaction of an amine (XIV) with ethyl glyoxalate to obtain the intermediates (XIII) which may be converted into 4-oxo-tetrahydropyridine intermediates (XII) which in turn may be reduced to an intermediate of formula (XI). Said intermediate (XI) may be in turn hydrolysed, thus forming an intermediate of formula (IX).



It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of formula (III) contain one chiral center (namely the carbon atom shown as * in the formulae IIIa and IIIb).

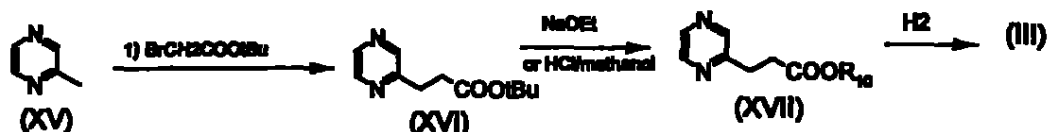


It is to be understood that the reference to compounds of formula (III) includes all stereoisomeric forms and all mixtures thereof.

Compounds of formula (III) are known compounds or may be prepared by analogous methods to those used for known compounds.

Thus, compounds of formula (III) wherein X is CH_2 and p is 1 may be prepared as described in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (1998) pages 3469-3474; or in *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000 Vol 43 N°10 pages 1969-1974.

- Thus, in a particular embodiment of the invention, compounds of formula (III), wherein X is CH₂ and p is 1, may be prepared by reacting 2-methylpyrazine (XV) with a *tert*-butylhaloacetate such as for example *tert*-butylbromoacetate in the presence of a suitable base such as for example lithium diisopropylamine in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran and at a temperature around -78° to obtain compound (XVI) which in turn may be converted into compound (XVII), wherein R₁₀ is methyl or ethyl, by reaction with sodium ethylate or with hydrochloride in methanol. Said compound may be subsequently reduced and cyclized to obtain compound (III). The reduction may be carried out by heating and using hydrogen and a metal catalyst e.g. palladium.



- Where it is desired to isolate a compound formula (I) as a salt, for example a pharmaceutically acceptable salt, this may be achieved by reacting the compound of formula (I) in the form of the free base with an appropriate amount of suitable acid and in a suitable solvent such as an alcohol (e.g. ethanol or methanol), an ester (e.g. ethyl acetate) or an ether (e.g. diethyl ether or tetrahydrofuran).

- Pharmaceutically acceptable salts may also be prepared from other salts, including other pharmaceutically acceptable salts, of the compounds of formula (I) using conventional methods.

- The compounds of formula (I) may readily be isolated in association with solvent molecules by crystallisation from or evaporation of an appropriate solvent to give the corresponding solvates.

- When a specific enantiomer of a compound of general formula (I) is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric mixture of a compound of formula (I) using conventional methods.

Thus, for example, specific enantiomers of the compounds of formula (I) may be obtained from the corresponding enantiomeric mixture of a compound of formula (I) using chiral HPLC procedure.

- Alternatively, enantiomers of a compound of general formula (I) may be synthesised from the appropriate optically active intermediates (III), (IV), (V), (VII), (VIII) and (IX) using any of the general processes described herein.

Thus, for example, the chiral compounds (III), (IV) and (VIII) may be prepared from the corresponding racemic compounds (III), (IV) and (VIII) using conventional procedures such as salt formation with a suitable optically active acid.

5 Suitable optically active acid for use in the process is L-(+)-mandelic acid or S-(-)-O-acetylmandelic acid.

The chiral compounds (VII) and (IX) may be prepared from the corresponding racemic compounds (VII) and (IX) using conventional procedures such as salt formation with a suitable optically active amine.

10 Said diastereoisomeric salt forms are subsequently separated by conventional means e.g. chromatography and crystallisation and the enantiomers are subsequently liberated by hydrolysis of the diastereoisomeric salts.

The invention is further illustrated by the following Intermediates and Examples which are not intended as a limitation of the invention.

15 In the Intermediates and Examples unless otherwise stated:

Melting points (m.p.) were determined on a Buchi m.p. apparatus and are uncorrected. R.T. or r.t. refer to room temperature.

20 Infrared spectra (IR) were measured in chloroform or nujol solutions on a FT-IR instrument. Proton Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded on Varian instruments at 400 or 500 MHz, chemical shifts are reported in ppm (δ) using the residual solvent line as internal standard. Splitting patterns are designed as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad. Mass spectra (MS) were taken on a VG Quattro mass spectrometer.

25 Optical rotations were determined at 20°C with a Jasco DIP360 instrument ($l=10$ cm, cell volume = 1 mL, $\lambda=589$ nm). Flash silica gel chromatography was carried out over silica gel 230-400 mesh supplied by Merck AG Darmstadt, Germany. T.l.c. refers to thin layer chromatography on 0.25 mm silica gel plates (60F-254 Merck) and visualized with UV light. Solutions were dried over anhydrous sodium sulphate.

30 Methylene chloride was redistilled over calcium hydride and tetrahydrofuran was redistilled over sodium.

The following abbreviations are used in the text: AcOEt = ethyl acetate, CH = cyclohexane, DCM = methylene chloride, DIPRA = N,N-diisopropylethylamine, DMF = N,N'-dimethylformamide, Et₂O = diethyl ether, EtOH = ethanol, MeOH = methanol, TEA = triethylamine, THF = tetrahydrofuran.

35 The X-ray powder diffraction pattern of a crystalline form of the compound of the invention was obtained by loading the sample into the diffractometer (Siemens D5005 X-ray diffractometer equipped with θ/θ goniometer, scintillation counter and graphite monochromator. The diffractometer was set up with the instrumental parameters given below.

40 Instrumental parameters

MONOCHROMATIC RADIATION: Cu - 1.54056/1.54439

2 θ RANGE: 2°-40° 2 θ

GENERATOR VOLTAGE/CURRENT: 40kV/50mA

STEP SIZE: 0.04° 2θ

TIME PER STEP: 2 sec⁻¹

ROTATION: off

5 DIVERGENCE/ANTISCATTERING SLIT: variable (fixed area)

SAMPLE HOLDER: TTK sample holder (Alan Paar instruments)

TEMPERATURE: 25 °C

The spectrum obtained was analysed using the data evaluation software EVA3.0.

10 Intermediate 1

1-(Benzyloxycarbonyl)-2-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2,3-dihydro-4-pyridone

A small amount of iodine was added to a suspension of magnesium turnings (13.2 g) in dry THF (300 mL), at r.t., under a nitrogen atmosphere, then the mixture was vigorously refluxed for 20 minutes. To this suspension, a 15% of a solution of 2-bromo-5-fluoro-toluene (52.5 mL) in anhydrous THF (300 mL) was added. The suspension was heated under vigorous reflux until the brown colour disappeared. The remaining part of the bromide solution was added drop-wise over 1 hour to the refluxing suspension which was then stirred for a further 1 hour. This solution of Grignard reagent was then added drop-wise to the pyridinium salt obtained from benzyl chloroformate (48.7 mL) and 4-methoxypyridine (25 mL) in dry THF (900 mL) at -23°C.

The obtained solution was stirred 1 hour at -20°C then it was warmed up to 20°C, a 10% hydrochloric acid solution (560 mL) was added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 750 mL).

25 The combined organic extracts were washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (600 mL) and brine (600 mL) then partially concentrated *in vacuo*.

CH (400 mL) was added drop-wise over 1 hour at 20°C and the resulting mixture was stirred 30 minutes and then filtered to give the title compound as a white solid (66 g).

IR (nujol, cm⁻¹): 1726 and 1655 (C=O), 1608 (C=C).

30 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8.19 (d, 1H); 7.31-7.18 (m, 5H); 7.08 (m, 2H); 6.94 (dt, 1H); 5.77 (d, 1H); 5.36 (d, 1H); 5.16 (2d, 2H); 3.26 (dd, 1H); 2.32 (d, 1H); 2.26 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z=340 [MH]⁺.

Intermediate 2

35 2-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidine-4-one

Method A:

4-Fluoro-2-methyl-benzaldehyde (4 g) was added to a solution of 4-aminobutan-2-one ethylene acetal (3.8 g) in dry benzene (50 mL) and the solution was stirred at r.t. under a nitrogen atmosphere. After 1 hour the mixture was heated at reflux for 16 hours and then allowed to cool to r.t. This solution was slowly added to a refluxing solution of p-toluenesulphonic acid (10.6 g) in dry benzene (50 mL) previously refluxed for 1 hour with a

Dean-Stark apparatus. After 3.5 hours the crude solution was cooled and made basic with a saturated potassium carbonate solution and taken up with AcOEt (50 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 50 mL) and Et₂O (2 x 50 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a yellow thick oil as residue (7.23 g). A portion of the crude mixture (3 g) was dissolved in a 6N hydrochloric acid solution (20 mL) and stirred at 60°C for 16 hours. The solution was basified with solid potassium carbonate and extracted with DCM (5 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (2.5 g) as a thick yellow oil.

10 Method B

L-selectride (1M solution in dry THF, 210 mL) was added drop-wise, over 80 minutes, to a solution of intermediate 1 (50 g) in dry THF (1065 mL) previously cooled to -72°C under a nitrogen atmosphere. After 45 minutes, 2% sodium hydrogen carbonate solution (994 mL) was added drop-wise and the solution was extracted with AcOEt (3 x 994 mL). The combined organic phases were washed with water (284 mL) and brine (568 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to get 1-benzyloxycarbonyl-2-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidine-4-one as a pale yellow thick oil (94 g) which was used as a crude.

This material (94 g) was dissolved in AcOEt (710 mL), then 10% Pd/C (30.5 g) was added under a nitrogen atmosphere. The slurry was hydrogenated at 1 atmosphere for 30 minutes.

The mixture was filtered through Celite and the organic phase was concentrated *in vacuo* to give the crude 2-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidine-4-one as a yellow oil. This material

was dissolved in AcOEt (518 mL) at r.t. and racemic camphorsulphonic acid (48.3 g) was added. The mixture was stirred at r.t. for 18 hours, then the solid was filtered off, washed with AcOEt (2 x 50 mL) and dried *in vacuo* for 18 hours to give 2-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidine-4-one, 10-camphorsulfonic acid salt as a pale yellow solid (68.5 g). (M.p.: 167-

169°C - NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9.43 (bs, 1H); 9.23 (bs, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.19 (m, 2H); 4.97 (bd, 1H); 3.6 (m, 2H); 2.87 (m, 3H); 2.66 (m, 1H); 2.53 (m, 2H); 2.37 (s + d, 4H); 2.22 (m, 1H); 1.93 (t, 1H); 1.8 (m, 2H); 1.26 (m, 2H); 1.03 (s, 3H); 0.73 (s, 3H).

This material (68.5 g) was suspended in AcOEt (480 mL) and stirred with a saturated sodium hydrogen carbonate (274 mL). The organic layer was separated and washed with further water (274 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (31 g) as a yellow-orange oil.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.49 (dd, 1H); 7.00 (m, 2H); 3.97 (dd, 1H); 3.27 (m, 1H); 2.82 (dt, 1H); 2.72 (bm, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.25 (dt, 1H); 2.18 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z=208 [MH]⁺.

Intermediate 3

2-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamide

A solution of triphosgene (1.43 g) dissolved in dry DCM (10 mL) was added to a solution of intermediate 2 (2.5 g) and DIPEA (8.4 mL) in dry DCM (20 mL) previously cooled to 0°C

under a nitrogen atmosphere. The solution was stirred at 0°C for 2 hours, then (3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-methylamine hydrochloride (5.63 g) and DIPEA (3.34 mL) were added. The mixture was stirred under nitrogen at r. t. for 14 hours. The mixture was taken up with AcOEt (50 mL), washed with cold 1N hydrochloric acid solution (3 x 20 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/CH 3:7) to give the title compound as a white foam (3.85 g).

IR (nujol, cm⁻¹): 1721 and 1641 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.96 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 7.25 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.90 (dt, 1H); 5.22 (t, 1H); 4.59 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 3.63-3.49 (m, 2H); 2.79 (s, 3H); 2.69 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.26 (s, 3H).

MS (ES⁺): m/z = 491 [MH]⁺.

Intermediate 4

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl]-ethyl-methylamide (4a)

and

2-(S)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl]-ethyl-methylamide (4b).

Method A:

A solution of triphosgene (147 mg) dissolved in dry DCM (5 mL) was added drop-wise to a solution of intermediate 2 (250 mg) and DIPEA (860 µL) in dry DCM (15 mL) previously cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. After 2 hours, [1-(R)-3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl]-ethyl]-methylamine hydrochloride (503 mg) and DIPEA (320 µL) in dry acetonitrile (20 mL) were added and the mixture was heated to 70°C for 16 hours. Further [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamine hydrochloride (170 mg) and DIPEA (100 µL) were added and the mixture was stirred at 70°C for further 4 hours. Next, the mixture was allowed to cool to r.t., taken up with AcOEt (30 mL), washed with a 1N hydrochloric acid cold solution (3 x 15 mL) and brine (2 x 10 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 8:2) to give:

1. intermediate 4a (230 mg) as a white foam,
2. intermediate 4b (231 mg) as a white foam.

Intermediate 4a

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.98 (bs, 1H); 7.77 (bs, 2H); 7.24 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.89 (m, 1H); 5.24 (t, 1H); 5.14 (q, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 2.71 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.57 (d, 3H).

Intermediate 4b

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.96 (bs, 1H); 7.75 (bs, 2H); 7.24 (dd, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.93 (dt, 1H); 5.29 (q, 1H); 5.24 (t, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.70 (s, 3H); 2.50 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 1.54 (d, 3H).

Intermediate 4a

Method B

A saturated sodium hydrogen carbonate solution (324 mL) was added to a solution of intermediate 9 (21.6 g) in AcOEt (324 mL) and the resulting mixture was vigorously stirred for 15 minutes. The aqueous layer was back-extracted with further AcOEt (216 mL) and the combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to give intermediate 8 as a yellow oil, which was treated with TEA (19 mL) and AcOEt (114 mL). The solution obtained was added drop-wise over 40 minutes to a solution of triphosgene (8 g) in AcOEt (64 mL) previously cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, maintaining the temperature between 0°C and 8°C. After stirring for 1 hours at 0°C and for 3 hours at 20°C, [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamine hydrochloride (29.7 g), AcOEt (190 mL) and TEA (38 mL) were added to the reaction mixture which was then heated to reflux for 16 hours.

The solution was washed with 10% sodium hydroxide solution (180 mL), 1% hydrochloric acid solution (4 x 150 mL), water (3 x 180 mL) and brine (180 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified through a silica pad (CH₂/AcOEt 9:1) to give the title compound (21.5 g) as a brown thick oil.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.97-7.77 (bs + bs, 3H); 7.24 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.88 (td, 1H); 5.24 (m, 1H); 5.14 (q, 1H); 3.58 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.49 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.57 (d, 3H).

Intermediate 5

2-(S)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide (5a)

and

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide (5b)

A solution of triphosgene (147 mg) dissolved in dry DCM (5 mL) was added to a solution of intermediate 2 (250 mg) and DIPEA (860 µL) in dry DCM (15 mL) previously cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. After 2 hours, a solution of [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamine hydrochloride (510 mg) and DIPBA (320 µL) in dry acetonitrile (20 mL) was added and the mixture was heated to 70°C for 16 hours. Next, further [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamine hydrochloride (170 mg) and DIPEA (105 µL) were added. After further 4 hours at 70°C, the mixture was allowed to cool to r.t., taken up with AcOEt (30 mL), washed with a 1N hydrochloric acid cold solution (3 x 15 mL) and brine (2 x 10 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified by flash chromatography (CH₂/AcOEt 8:2) to give:

1. intermediate 5a (234 mg) as a white foam,
2. intermediate 5b (244 mg) as a white foam.

Intermediate 5a

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.97-7.77 (bs + bs, 3H); 7.24 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.88 (td, 1H); 5.24 (m, 1H); 5.14 (q, 1H); 3.58 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.49 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.57 (d, 3H).

Intermediate 5b

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.98 (bs, 1H); 7.77 (bs, 2H); 7.24 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.89 (m, 1H); 5.24 (t, 1H); 5.14 (q, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 2.71 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.57 (d, 3H).

5

Intermediates 6

2-(S)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester (6a) and
2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester (6b)

10

A solution of 2-bromo-5-fluoro-toluene (3.68 g) in dry THF (10 mL) was dropped over 30 minutes, into a mixture of magnesium (525 mg) and iodine (1 crystal) in dry THF (5 mL) previously heated to 70°C under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 70°C for 1.5 hours, then allowed to cool to r.t.

15

A solution of (-)-menthyl chloroformate (3.53 mL) in dry THF (15 mL) was added to a solution of 4-methoxypyridine (1.52 mL) in dry THF (35 mL) previously cooled to -78°C under a nitrogen atmosphere. After 15 minutes, the solution containing the 4-fluoro-2-methyl-phenyl magnesium bromide was added drop-wise, and the mixture was stirred at -78°C for 1 hour. The reaction was quenched by the addition of 1M hydrochloric acid solution (20 mL), warmed to r.t. and stirred at 23°C for 30 minutes. After extraction with AcOEt (2 x 150 mL), the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/THF/toluene 8:1:1) to give:

20

1. intermediate 6a (3.44g - yellow oil)
2. intermediate 6b (530 mg- white solid).

25

Intermediate 6a

T.Lc.: CH₂Cl₂/THF/toluene 7:2:1, R_f=0.59.

IR (nujol, cm⁻¹): 1718 and 1675 (C=O).

30

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.14 (d, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.02 (dd, 1H); 6.95 (m, 1H); 5.68 (d, 1H); 5.34 (d, 1H); 4.47 (m, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.30 (m, 4H); 1.7 (m, 4H); 1.33 (m, 2H); 0.8 (m, 11H).

Intermediate 6b

M.p.: 117-120°C.

35

T.Lc.: CH₂Cl₂/THF/toluene 7:2:1, R_f=0.56.

IR (nujol, cm⁻¹): 1718 and 1669 (C=O).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.17 (d, 1H); 7.04-6.94 (m, 3H); 5.70 (d, 1H); 5.35 (d, 1H); 4.42 (m, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.30 (m, 4H); 1.58-1.40 (m, 3H); 1.2-0.7 (m, 8H); 0.51-0.34 (bs, 6H);

40

Intermediate 7

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one

Sodium methoxide (100 mg) was added to a solution of intermediate 6b (170 mg) in MeOH (15 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was refluxed for two hours and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between water (10 mL) and AcOBt (15 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with further AcOBt (4 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (145 mg) as a light yellow oil.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.71 (bd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.03 (m, 2H); 4.86 (dd, 1H); 4.77 (d, 1H); 2.42 (dd, 1H); 2.31 (m, 4H).

MS (ES⁺): m/z =206 [M+H]⁺.

Intermediate 8

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidin-4-one

Palladium over charcoal (10% - 74 mg) was added to a solution of intermediate 7 (145 mg) in MeOH (8 mL) and THF (2 mL). The mixture was allowed to react with hydrogen in a pressure reactor (2 atm) overnight. After flushing with nitrogen, the solution was filtered and the solvent removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (AcOBt/MeOH 9:1) to give the title compound (26 mg) as a yellow oil.

The enantiomeric excess (90-95%) was detected by chiral HPLC.

T.l.c.: AcOBt/MeOH 9:1, R_f=0.2.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.49 (dd, 1H); 7.00 (m, 2H); 3.97 (dd, 1H); 3.27 (m, 1H); 2.82 (dt, 1H); 2.72 (bm, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.25 (dt, 1H); 2.18 (m, 1H).

MS (ES⁺): m/z =208 [MH]⁺.

[α]_D = +82.1 (c =1.07, DMSO).

Intermediate 9

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-piperidin-4-one L-(+)-mandelate

A solution of L-(+)-mandelic acid (22.6 g) in AcOBt (308 mL) was added to a solution of intermediate 2 (31 g) in AcOBt (308 mL). Then isopropanol (616 mL) was added and the solution was concentrated *in vacuo* to 274 mL. The solution was then cooled to 0°C and further cold isopropanol (96 mL) was added. The thick precipitate was stirred under nitrogen for 5 hours at 0°C, then filtered and washed with cold H₂O (250 mL) to give the title compound as a pale yellow solid (20.3 g).

M.p.: 82-85°C.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.51 (dd, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.0 (m, 2H); 4.95 (s, 1H); 4.04 (dd, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.49-2.2 (m, 4H); 2.29 (s, 3H).

Chiral HPLC: HP 1100 HPLC system; column Chiralcel OD-H, 25 cm x 4.6 mm; mobile phase: n-hexane/isopropanol 95:5 + 1% diethylamine; flow: 1.3 ml/min; detection: 240/215nm; retention time 12.07 minutes.

Intermediate 10

2-(R)-4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamide

Method A

5

A solution of triphosgene (17 mg) in dry DCM (2 mL) was added to a solution of intermediate 8 (26 mg) and DIPEA (65 mg) in dry DCM (3 mL) previously cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. After two hours acetonitrile (10 mL) was added, the temperature was allowed to reach r.t. and the DCM evaporated under a nitrogen flush. Then, a solution of 3,5-(bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamine hydrochloride (74 mg) and DIPEA (130 mg) in acetonitrile (3 mL) was added and the mixture was stirred at 23°C overnight. The solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt (10 mL) and washed with 1N hydrochloric acid solution (3 x 5 mL), 5% sodium hydrogen carbonate (5 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 1:1) to give the title compound (50 mg) as a white solid.

Method B

20 A saturated sodium hydrogen carbonate solution (348 mL) was added to a solution of intermediate 9 (23.2 g) in AcOEt (348 mL) and the resulting mixture was vigorously stirred for 15 minutes. The aqueous layer was back-extracted with further AcOEt (230 mL) and the combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to give intermediate 8 (12.31 g) as a yellow oil, which was treated with TEA (20.5 mL) and AcOEt (123 mL). The solution obtained was added drop-wise over 40 minutes to a solution of triphosgene (8 g) in AcOEt (61 mL) previously cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, maintaining the temperature between 0°C and 8°C.

After stirring for 2 hours at 20°C, 3,5-(bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamine hydrochloride (28.1 g), AcOEt (184 mL) and TEA (33 mL) were added to the reaction mixture which was then further stirred for 2 hours at 20°C.

30 The solution was washed with 10% sodium hydroxide solution (3 x 185 mL) and 1% hydrochloric acid solution (3 x 185 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a crude (38 g), which was purified through a silica pad (CH/AcOEt from 9:1 to 1:1) to give the title compound (24.7 g) as a colourless oil.

35 NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 7.26 (dd, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.90 (td, 1H); 5.23 (t, 1H); 4.61 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 3.60 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.79 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 2.27 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z =491 [MH]⁺.

40 Intermediate 11

1,4-Dibenzyl-2-piperazinecarboxaldehyde

A solution of ethyl 2,3-dibromopropionate (6 mL) in anhydrous toluene (50 mL) was added to a solution of N,N'-dibenzylethylenediamine (5 g) and DIPEA (12 mL) in anhydrous toluene (50 mL) under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was heated to 100°C for 21 hours, then allowed to cool to r.t., diluted with AcOEt (100 mL) and washed with brine (3 x 100 mL). The organic extract was dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 9:1) to give ethyl 1,4-dibenzyl-piperazine-2-carboxylate (5.65 g) as a yellow oil, which was used without any purification in the next step. Diisobutylaluminium hydride (1M in toluene - 29 mL) was dropped into a solution of ethyl 1,4-dibenzyl-piperazine-2-carboxylate (5.47 g) in anhydrous toluene (110 mL) previously cooled to -78°C under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at -78°C for 1 hour, then a 20% sodium hydroxide solution (20 mL) was added and the mixture was allowed to warm to r.t. Further 20% sodium hydroxide solution (50 mL) was added and the solution was extracted with Et₂O (2 x 150 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (5.33 g) as a crude, which was used without any further purification in the next step.

T.L.c.: CH/AcOEt 8:2, R_f=0.36.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9.62 (s, 1H); 7.4-7.15 (m, 10H); 3.86 (d, 1H); 3.6 (d, 1H); 3.46 (s, 2H); 3.09 (bt, 1H); 2.82 (t, 1H); 2.55-2.45 (m, 2H); 2.4-2.3 (m, 3H).

20 Intermediate 12

Hexahydro-pyrrolo[1,2-c]piperazine-6-one

Method A:

25 (Carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (11.72 g) was added in two portions to a solution of intermediate 11 (4.95 g) in anhydrous toluene (100 mL) under a Nitrogen atmosphere. The mixture was heated to 80°C for 24 hours, then it was allowed to cool to r.t. and washed with water (100 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 85:15) to give ethyl 1,4-dibenzyl-2-piperazine-3-acrylate (4.2 g - T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, R_f=0.36).

30 A solution of ethyl 1,4-dibenzyl-2-piperazine-3-acrylate (2.84 g) in abs. EtOH (40 mL) was hydrogenated over Pd/C 10% (1.42 g) at 3.5 atm. for 2 days. After filtration, the solution was concentrated to nearly 30 mL and heated to 70°C for 16 hours until complete cyclization occurred. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 7:3) to give the title compound (820 mg) as a pale yellow oil.

Method B:

40 Diisobutylaluminium hydride (1.2M in toluene - 262 mL) was dropped into a solution of ethyl 1,4-dibenzyl-piperazine-2-carboxylate (48.4g) synthesised as previously described in anhydrous toluene (450 mL) previously cooled to -78°C under a Nitrogen atmosphere (addition of DIBAL-H took 1.5 hours and the internal temperature was always maintained below -70°C). The solution was stirred at -78°C for 2 hour, then a 10% sodium hydroxide

solution (500 mL) was added and the mixture was allowed to warm to r.t. Further 10% sodium hydroxide solution (400 mL) was added and the solution was extracted with toluene (2 x 250 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* until a volume of ~100 mL containing 1,4-dibenzyl-2-piperazinecarboxaldehyde, which was used without any further purification in the next step.

(Carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (75 g) was added in two portions to the previous solution of 1,4-dibenzyl-2-piperazine carboxaldehyde in toluene (450 mL) under a Nitrogen atmosphere. The mixture was heated to 80°C overnight, then it was allowed to cool to r.t. and washed with water (2 x 400 mL) and brine (250 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 85:15) to give ethyl 1,4-dibenzyl-2-piperazine-3-acrylate (44.8 g - T.l.c.: CH₂Cl₂/AcOEt 8:2, R_f=0.36).

To a solution of ethyl 1,4-dibenzyl-2-piperazine-3-acrylate (44.8 g) in MeOH (450 mL) under a Nitrogen atmosphere, ammonium formate (23.2 g) and 5% palladium on charcoal (8.96 g) were added. The resulting mixture was heated to reflux temperature for 6h. After filtration over Celite, the solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 8:2) to give the title compound (14.15 g) as a pale yellow oil.

Method C:

Intermediate 15 (820 g) and toluene (1680 g) were charged in a 5 L stainless steel autoclave and palladium on charcoal (5 %, dry - 50 g) was added. The autoclave was rendered inert with nitrogen, subsequently filled with 100 bar hydrogen, and then heated to 100 °C. When the internal pressure has fallen to 90 bar, the pressure was increased to 100 bar again. After the hydrogen uptake ceased, the autoclave was cooled below 30 °C and the reaction solution was removed. The catalyst was then filtered off with a buchner funnel and washed with toluene (2 x 200 mL). After concentrating the filtrate with a rotatory evaporator, the product was distilled over a 15 cm Vigreux column (bp: 115 to 125 °C @ 0.07 mbar) giving title compound 12 (574 g) as a slightly yellowish oil.

T.l.c.: DCM/MeOH 7:3, R_f=0.17 (detection with ninhydrin)

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4.01(m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 3.01 (m, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.6 (dt, 1H); 2.38 (m, 3H); 2.16 (m, 1H); 1.6 (m, 1H).

MS (ES⁺): m/z= 141 [M+H]⁺

Intermediates 13

(3aS)-Hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-one (13a)
and

(3aR)-Hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-one (13b)

Method A:

Intermediate 12 (746 mg) was separated into the enantiomers via preparative HPLC (Column: Chiralpack AD 25 x 2 cm; mobile phase: n-hexane/EtOH 8:2; flux=1 mL/min; λ =225 nm). Thus, intermediate 13a (330 mg) and intermediate 13b (320 mg) were obtained.

Intermediate 13a (enantiomer 1):

- 5 HPLC: Column Chiralpack AD 25cm x 4.6mm x 5 μ ; mobile phase n-hexane/EtOH 8:2; flux=1 mL/min; λ =225 nm; retention time 10.7 minutes. Ratio 13a/13b=100:0.

Intermediate 13b (enantiomer 2):

HPLC: Column Chiralpack AD 25cm x 4.6mm x 5 μ ; mobile phase n-hexane/EtOH 8:2; flux=1 mL/min; λ =225 nm; retention time 12.8 minutes. Ratio 13a/13b=0:100.

10 Intermediate 13b:

Method B:

- A solution of L-(+)-mandelic acid (13.03 g) in isopropanol (60 mL) was dropped over 20 minutes into a solution of intermediate 12 (12 g) in isopropanol (60 mL) under a Nitrogen atmosphere. The suspension was stirred at 23°C for 2 hours, then it was filtered off and washed with further isopropanol (120 mL). The solid obtained (ratio enantiomers 20:80) was recrystallized three times from isopropanol (10 volumes) until a complete HPLC enantioselectivity was detected. In this way, (8aR)-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-one L-(+)-mandelate (5.84 g - enantiomer 2) was obtained.

- 20 This material (6.469 g) was dissolved in EtOH (40 mL) and water (4 mL) and stirred with a suspension of resin IRA68 (112 g - previously washed with a 0.05N sodium hydroxide solution (370 mL) and water (4 L) until neutral pH) in EtOH (200 mL). The mixture was stirred at 23°C for 1.5 hours, then filtered off. The organic layer was concentrated *in vacuo* to give the title compound 13b (3.1 g) as a white solid.

Intermediate 13b:

- 25 HPLC: Column Chiralpack AD 25cm x 4.6mm x 5 μ ; mobile phase n-hexane/EtOH 8:2; flux=1 mL/min; λ =225 nm; retention time 12.8 minutes. Ratio 13a/13b=0:100.

Intermediate 13a:

Method B:

- 30 A part of the mother liquors (3.48 g with ratio 13a:13b=63:37) was treated with a suspension of resin IRA68 (70 g - previously washed with a 0.05N sodium hydroxide solution (150 mL) and water until neutral pH) in EtOH (150 mL) and water (1 mL). The mixture was stirred at 23°C for 2 hours, then filtered off. The organic layer was concentrated *in vacuo* to give the free hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-one (1.6 g) as colourless oil. This material (1.6 g) was dissolved in isopropanol (8 mL) and treated with a solution of D-(-)-mandelic acid (1.74 g) in isopropanol (8 mL).

- 35 The suspension was stirred at 23°C for 16 hours, then it was filtered off and washed with further isopropanol (120 mL). The solid obtained (ratio enantiomers 86:14) was recrystallized three times from isopropanol (10 volumes) until a complete HPLC enantioselectivity was detected. In this way, (8aS)-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-one D-(-)-mandelate (0.88 g - enantiomer 1) was obtained.

40 This material (0.88 g) was dissolved in EtOH (10 mL) and water (1 mL) and stirred with a suspension of resin IRA68 (15 g - previously washed with a 0.05N sodium hydroxide solution (50 mL) and water until neutral pH in EtOH (30 mL). The mixture was stirred at

23°C for 1 hour, then filtered off. The organic layer was concentrated *in vacuo* to give the title compound 13a (0.434 g) as a white solid.

Intermediate 13a:

HPLC: Column Chiralpack AD 25cm x 4.6mm x 5µ; mobile phase *n*-hexane/EtOH 8:2; flux=1 mL/min; λ=225 nm; retention time 10.7 minutes. Ratio 13a/13b=100:0.

Intermediate 14

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methanamide

A saturated sodium hydrogen carbonate solution (15 mL) was added to a solution of intermediate 9 (1.0 g) in AcOEt (15 mL) and the resulting mixture was vigorously stirred for 15 minutes. The aqueous layer was back-extracted with further AcOEt (10 mL) and the collected organic phases were dried and concentrated *in vacuo* to give the free base 2-(R)-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine (0.550 g) as a yellow oil.

A solution of 2-(R)-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine (0.550 g) and TEA (20.5 mL) in AcOEt (5.5 mL) was added drop-wise, over 40 minutes, to a solution of triphosgene (0.385 g) in AcOEt (2.75 mL) previously cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. The solution was allowed to warm to r.t. and stirred at 23°C for 2 hours, then N-(3,5-dichloro)-benzyl-methylamine hydrochloride (3.17 g) and TEA (1.860 mL) in AcOEt (8.25 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 2 hours at 20°C, then it was washed with 10% sodium hydroxide solution (3 x 8 mL) and 1% hydrochloric acid solution (3 x 8 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified through a silica pad (CH/AcOEt from 9/1 to 1/1) to give the title compound (0.870 g) as a colourless oil.

T.L.c.: CH/AcOEt 1:1, R_f=0.40.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.45 (t, 1H); 7.29 (m, 1H); 7.07 (d, 2H); 7.0-6.94 (m, 2H); 5.16 (dd, 1H); 4.40-4.26 (dd, 2H); 3.55 (m, 2H); 2.76 (s, 3H); 2.75-2.6 (m, 2H); 2.5 (m, 2H); 2.29 (s, 3H).

Intermediate 15

3-Pyrazin-2-yl-propionic acid ethyl ester

Butyl lithium (2.5M in hexane – 2560 mL) was added within 2 hours into a 10 L flask charged with THF (3350 mL) and diisopropylamine (658 g) while the temperature was maintained at 0 – 5°C with an ice bath. The LDA solution was then precooled to –50°C and a mixture of methylpyrazine (606 g) and THF (590 mL) was added within 2 hours under vigorous stirring at –40 to –30°C. The deep red anion solution is then pumped to a cooled (–60°C) mixture of *tert*-butyl bromoacetate (1255 g) and THF (3360 mL) in a 20 L reactor. During the addition of the anion solution, the temperature in the reaction vessel did not exceed –55 °C. After the addition, the mixture is stirred for further 30 min at –55 °C and then transferred to a 30 L reactor (the transesterification and removal of solvents can be done for

two runs at once). A solution of sodium ethylate (142 g) dissolved in EtOH (2200 mL) was then added to the orange mixture and about 12 L of solvents were distilled off until a temperature of 80°C was reached in the distillation head and 100°C in the boiling liquid. The mixture was cooled to approximately 30°C and then toluene (840 mL), AcOEt (840 mL), and water (1180 mL) were added. After separation of the phases, the organic layer was extracted three times with AcOEt (420 mL) and toluene (170 mL) each. The combined organic phases were then concentrated *in vacuo* and the residue was distilled over a Vigreux column (bp 115 to 130 °C @ 0.07 mbar) giving the title compound (579 g).

T.L.c.: CH/EtOAc= 1:1, R_f=0.36.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8.57 (d, 1H); 8.52 (dd, 1H); 8.45 (d, 1H); 4.01 (q, 2H); 3.04 (t, 2H); 2.76 (t, 2H); 1.12 (t, 3H).

MS (ES/+): m/z= 181 [M+H]⁺

Intermediate 16

(8aS)-Hexahydro-pyrrolo[1,2-e]pyrazin-6-one 8-(+)-O-acetylmandelate (enantiomer 1)

A solution of (S)-(+)-O-acetylmandelic acid (2.77 g) in acetone (12 mL) was added drop-wise to a solution of intermediate 12 (4 g) in acetone (28 mL) at 20°C. The resulting mixture was seeded to initiate the precipitation.

The obtained precipitate was stirred at 20°C over 4 hours then filtered washing with acetone (12 mL). The solid was dried *in vacuo* at 40°C for 18 hours to give the title compound (3.44 g) as a white solid.

HPLC: Column Chiralpak AD 25 x 4.6 x 5µm; mobile phase n-hexane/EtOH=1:1; flow=1ml/min; λ= 210 nm; retention times title compound 5.42min., (8aR) enantiomer 6.06min. E.e.>94%.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9.5 (broad, 1H); 7.42 (m, 2H); 7.32 (m, 3H); 5.62 (s, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.14-3.02 (2dd, 2H); 2.80 (dt, 1H); 2.52 (dt, 1H); 2.40 (t, 1H); 2.19 (m, 2H); 2.06 (s, 3H); 2.05 (m, 1H); 1.49 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z= 141 [M+H-PhCH(OAc)COOH]⁺.

Intermediate 17

(4-Fluoro-2-methyl-phenylimino)-acetic acid ethyl ester

A solution of ethyl glyoxalate (50% solution in toluene – 40.8 mL) in toluene (180 mL) was heated to reflux for 1.5 hours under a Nitrogen atmosphere, in a flask equipped with a Dean Stark apparatus. Then, a solution of 4-fluoro-2-methyl-aniline (10 g) in dry toluene (20 mL) was slowly added. The mixture was heated to reflux for 3 hours, then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (toluene/CH₂Cl₂/AcOEt 4:4:2) to give the title compound (13.06 g) as a yellow oil.

T.L.c.: toluene/CH₂Cl₂/AcOEt 4:4:2, R_f=0.67.

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.8 (s, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.85 (d, 2H); 4.4 (q, 2H); 2.35 (s, 3H); 3.3 (t 3H).

MS (ES/+): m/z=210 [M+H]⁺.

Intermediate 18**1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester**

- 5 Boron trifluoride etherate (1.22 mL) was added to a solution of intermediate 17 (2 g) in anhydrous DCM (20 mL) previously cooled to -78°C under a Nitrogen atmosphere. After stirring for 15 minutes at -78°C , the 1-methoxy-3-trimethylsiloxy-1,3-butadiene (2.67 mL) was dropped over 45 minutes. The resulting solution was stirred at -78°C for 2 hours, then
- 10 TFA (0.74 mL) was added. The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then a saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to give a residue, which was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:3 to 7:3) to give the
- 15 title compound (1.5 g) as a pale yellow solid.
- T.Lc.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.2.
NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.4 (dd, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.0-6.8 (m, 2H); 5.15 (d, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.1-2.85 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 1.15 (t, 3H).

Intermediate 19**1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-2-carboxylic acid ethyl ester**

- L-selectride (1M solution in dry THF, 3.96 mL) was added drop-wise, over 1 hour, to a solution of intermediate 18 (1 g) in dry THF (30 mL) previously cooled to -78°C under a Nitrogen atmosphere. After 1 hour, a saturated sodium hydrogen carbonate solution (20 mL)
- 25 was added drop-wise and the solution was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 8:2) to give the title compound (810 mg) as a white solid.
- T.Lc.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.6.
NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.4 (dd, 1H); 7.1 (dd, 1H); 6.9 (dd, 1H); 6.8 (dt, 1H); 4.2 (q, 2H); 4.15 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.2 (m, 1H); 2.8-2.7 (dd, 2H); 2.6 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 1.2 (t, 3H).
- 30

Intermediate 20**1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-2-carboxylic acid**

- Lithium hydroxide monohydrate (241 mg) was added to a solution of intermediate 19 (300 mg) in MeOH (15 mL) and water (3 mL) and the resulting solution was stirred at 80°C for 1 hour. The solution was allowed to cool to r.t. and extracted with Et₂O. The aqueous layer was acidified until pH=6 with acetic acid and extracted with AcOEt (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (230 mg) as yellow solid, which was used without any further purification in the next step.
- 35
- 40 MS (ESI⁺): m/z =252 [M+H]⁺.

Intermediate 21

1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-oxo-piperidine-2-carboxylic acid, (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamide

DIPEA (2.6 mL) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (2.48 g) were added to a solution of intermediate 20 (1.259 g) in anhydrous DMF (25 mL) under a Nitrogen atmosphere. After stirring 30 minutes, (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamine hydrochloride (1.62 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16 hours. The reaction mixture was diluted with AcOEt (50 mL) and washed with a saturated ammonium chloride solution (30 mL), a saturated sodium hydrogen carbonate solution (30 mL) and brine (3 x 50 mL). The organic extracts were dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1) to give the title compound (1.59 g) as a dark yellow oil.

T.L.c.: CH₂Cl₂/AcOEt 1:1, R_f=0.25.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8.03 (bs, 1H); 7.84 (bs, 2H); 7.03 (dd, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.64 (td, 1H); 4.80 (d, 1H); 4.67 (m, 1H); 4.29 (d, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 2.74 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 2.4-2.2 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.38 (s, 3H).

MS (ES⁺): m/z=491 [M+H]⁺.

Example 1

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyridin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamide (1a)
and

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyridin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamide (1b)

A solution of intermediate 12 (129 mg) in anhydrous acetonitrile (2 mL) was added to a solution of intermediate 10 (300 mg) in anhydrous acetonitrile (5 mL) under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at r.t. for 15 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (233 mg) was added. The mixture was stirred at 23°C for 2 days. The solution was diluted with AcOEt (15 mL) and washed with a 5% sodium hydrogen carbonate solution (15 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 8:2) to give two fractions:

1. example 1a (21.9 mg)

2. example 1b (48 mg).

Example 1a:

T.L.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.38.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.95 (bs, 1H); 7.71 (bs, 2H); 7.31 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.85 (dt, 1H); 4.89 (m, 1H); 4.55 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.14-3.05 (2m, 1H); 3.12 (m, 1H); 2.96-2.91 (2m, 1H); 2.81 (s, 3H); 2.74 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.26 (2s, 3H); 2.24 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 1.9 (m, 2H); 1.82 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.72 (m, 2H); 1.51 (m, 1H).

MS (ES⁺): m/z=615 [M+H]⁺.

Example 1b:

T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, Rf=0.28.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.94 (s, 1H); 7.59 (s, 2H); 7.23 (dd, 1H); 6.89 (dd, 1H); 6.77 (dt, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.36 (d, 1H); 4.14 (d, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.45 (m, 2H); 2.97 (dd, 1H); 2.9 (s, 3H); 2.81 (bt, 1H); 2.66 (m, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.75 (bt, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.39 (m, 1H).

MS (FAB/NBA) m/z =615 $[M+H]^+$.

Example 2

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanamide hydrochloride

A solution of example 1b (46 mg) in dry H₂O (2 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in H₂O - 0.083 mL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred at 0°C for 30 minutes, then it was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with pentane (2 x 3 mL) to give the title compound as a white solid (39.4 mg).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.34 (bs, 1H); 7.96 (bs, 1H); 7.6 (bs, 2H); 7.28 (m, 1H); 6.85 (m, 1H); 6.83 (m, 1H); 4.63 (d, 1H); 4.37 (bd, 1H); 4.22 (bd, 1H); 4.0 (bd, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.7-3.2 (m, 6H); 2.94 (s, 3H); 2.4-2.0 (m, 4H); 2.35 (t, 3H); 2.34 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.5 (m, 2H).

MS (ESI⁺) m/z =615 $[M+H-HCl]^+$.

Examples 3

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((3aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanamide (3a) and

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((3aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanamide (3b)

Intermediate 13a (259.3 mg) was added to a solution of intermediate 10 (550 mg) in anhydrous acetonitrile (10 mL) under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at r.t. for 30 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (474.8 mg) was added. The mixture was stirred at 23°C for 8 hours. The solution was diluted with a 5% sodium hydrogen carbonate solution (15 mL) and extracted with AcOEt (3 x 25 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 8:2) to give two fractions:

1. example 3a (177 mg)
2. example 3b (280 mg).

Example 3a:

T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, Rf=0.38.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (s, 1H); 7.72 (s, 2H); 7.31 (dd, 1H); 6.95 (dd, 1H); 6.86 (dt, 1H); 4.89 (t, 1H); 4.55 (d, 1H); 4.42 (d, 1H); 3.8 (d, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.13

(m, 1H); 3.06 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 2.81 (s, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.23-2.17 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 1.9 (m, 2H); 1.81-1.71 (m, 4H); 1.52 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z =615 [M+H]⁺.

Example 3b:

5 T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, Rf=0.28.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.94 (s, 1H); 7.59 (s, 2H); 7.23 (dd, 1H); 6.89 (dd, 1H); 6.77 (dt, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.36 (d, 1H); 4.14 (d, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.45 (m, 2H); 2.97 (dd, 1H); 2.9 (s, 3H); 2.81 (bt, 1H); 2.66 (m, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.75 (bt, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.39 (m, 1H).

10 MS (ES/+) m/z =615 [M+H]⁺.

Example 4

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((3aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyridin-
2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanamide
 15 hydrochloride

A solution of example 3a (50 mg) in dry Et₂O (2 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 0.09 mL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred at 0°C for 10 minutes, then it was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated
 20 with pentane (2 x 2 mL) to give the title compound as a white solid (50.8 mg).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.96 (bs, 1H); 7.99 (bs, 1H); 7.81 (bs, 2H); 7.39 (m, 1H); 7.01 (dd, 1H); 6.93 (m, 1H); 5.26 (t, 1H); 4.57 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 4.1-3.75 (bm, 2H); 3.7-3.5 (m, 4H); 3.2 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 2.95 (s, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.5-2.1 (m, 5H); 1.71 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.25 (m, 1H).

25 MS (ES/+) m/z =615 [M+H-HCl]⁺.

Example 5

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((3aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyridin-
2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanamide
 30 hydrochloride

A solution of example 3b (275 mg) in dry Et₂O (5 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 0.5 mL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred at 0°C for 30 minutes, then it was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated
 35 with pentane (2 x 3 mL) to give the title compound as a white solid (268 mg).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 11.1 (bs, 1H); 7.95 (bs, 1H); 7.6 (bs, 2H); 7.26 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.82 (m, 1H); 4.63 (d, 1H); 4.37 (d, 1H); 4.21 (dd, 1H); 3.97 (m, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.21 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.85 (m, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.32 (s, 3H); 2.4-2.1 (m, 5H); 1.97 (m, 1H); 1.69 (q, 1H); 1.57 (m, 1H).

40 MS (ES/+) m/z =615 [M+H-HCl]⁺.

HPLC: Column Chiralpack AD 25cm x 4.6mm x 5μ; mobile phase n-hexane/EtOH 8:2; flow=1 mL/min; λ=225 nm; retention time 8.7 minutes.

Examples 6

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanamide (6a)

5 and

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanamide (6b)

10 A solution of intermediate 13b (3.1 g) in anhydrous acetonitrile (60 + 50 mL) was added to a solution of intermediate 10 (7.2 g) in anhydrous acetonitrile (40 mL) under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at r.t. for 20 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (5.6 g) was added. The mixture was stirred at 23°C for 13 hours. The solution was diluted with a 5% sodium hydrogen carbonate solution (30 mL) and water (90 mL), stirred at 23°C for 10 minutes, then concentrated *in vacuo* to eliminate the acetonitrile.

15 The residue was extracted with AcOEt (2 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (300 mL), dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 8:2) to give two fractions:

1. example 6a (2.0 g)
2. example 6b (3.67 g).

20 **Example 6a:**

T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, Rf=0.49.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (bs, 1H); 7.72 (bs, 2H); 7.31 (bt, 1H); 6.95 (dd, 1H); 6.86 (dt, 1H); 4.89 (m, 1H); 4.55 (d, 1H); 4.42 (d, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.14 (m, 2H); 2.92 (m, 1H); 2.82 (s, 3H); 2.75 (m, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.23-2.17 (m, 2H); 2.08 (m, 1H); 1.91-1.7 (m, 6H); 1.52 (m, 1H).

25 MS (ES+) m/z =615 [M+H]⁺.

Example 6b:

T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, Rf=0.33.

30 NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.94 (s, 1H); 7.59 (s, 2H); 7.23 (dd, 1H); 6.89 (dd, 1H); 6.77 (dt, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.36 (d, 1H); 4.14 (d, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.45 (m, 2H); 2.97 (dd, 1H); 2.9 (s, 3H); 2.81 (bt, 1H); 2.66 (m, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.75 (bt, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.39 (m, 1H).

MS (ES+) m/z =615 [M+H]⁺.

35 **Example 7**

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanamide hydrochloride

40 A solution of example 6a (50 mg) in dry Et₂O (2 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O ~ 0.09 mL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting solution was

stirred at 0°C for 10 minutes, then it was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with pentane (2 x 2 mL) to give the title compound as a white solid (50.67 mg).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.96 (bs, 1H); 7.98 (bs, 1H); 7.81 (bs, 2H); 7.38 (m, 1H); 7.01 (dd, 1H); 6.93 (m, 1H); 5.26 (bs, 1H); 4.56 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 4.1-3.8 (bm, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.49 (bd, 2H); 3.21 (m, 2H); 3.13 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 2.5-2.1 (m, 5H); 1.73 (m, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) m/z =615 [$M+H-HCl$]⁺.

Example 8

10 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-methylamide hydrochloride

15 A solution of example 6b (3.0 g) in dry Et₂O (30 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O - 5.37 mL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1.5 hours, then pentane (5 mL) and the solid was filtered off. The precipitate was washed with pentane (20 mL), Et₂O (5 mL) and further pentane (15 + 30 mL) to give the title compound as a white solid (3.1 g).

20 NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 11.06 (bs, 1H); 7.95 (bs, 1H); 7.6 (bs, 2H); 7.27 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.82 (m, 1H); 4.63 (d, 1H); 4.37 (d, 1H); 4.22 (dd, 1H); 3.97 (m, 2H); 3.56 (m, 4H); 3.21 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.89 (m, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.4-2.1 (m, 5H); 1.91 (m, 1H); 1.72 (q, 1H); 1.57 (m, 1H).

MS (ESI+) m/z =615 [$M+H-HCl$]⁺.

25 HPLC: Column Chiralpack AD 25cm x 4.6mm x 5 μ ; mobile phase n-hexane/EtOH 8:2; flux=1 mL/min; λ =225 nm; retention time 9.5 minutes.

Example 9

30 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide (9a) and

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide (9b)

35 Method A:

Intermediate 4a (168 mg) and sodium triacetoxyborohydride (127 mg) were added to a solution of intermediate 13a (80 mg) in anhydrous acetonitrile (4 mL) under a Nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 23°C for 14 hours. The solution was diluted with a 5% sodium hydrogen carbonate solution (5 mL) and extracted with AcOEt (2 x 10 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 9:1) to give three fractions:

40 1. example 9a (18 mg) as a white solid

2. mixture of example 9a and 9b (160 mg)

3. example 9b (8 mg) as a white solid.

Method B:

5 A solution of intermediate 13a (2.4 g) in anhydrous acetonitrile (80 mL) was added to a solution of intermediates 4a (5.7 g) in anhydrous acetonitrile (30 mL) under a Nitrogen atmosphere. Sodium triacetoxyborohydride (4.36 g) was added in three portions every 15 minutes and the mixture was stirred at 23°C for 22 hours. The solution was diluted with water (75 mL) and a saturated sodium hydrogen carbonate solution (25 mL) and extracted with AcOEt (2 x 200 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to
10 a residue which was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH 50:50:8) to give four fractions:

1. mixture example 9a and example 9b (1.27 g) in ratio 1:1

2. example 9b (1.66 g) (ratio 9a:9b=13:87)

3. example 9b (420 mg) (ratio 9a:9b=5:95)

15 4. example 9b (800 mg) (ratio 9a:9b=2:98)

Example 9a:

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.55.

MS (ES⁺) m/z=629 [M+H]⁺.

HPLC: Column Supelcosil ABZ Plus 25cm x 4.6mm x 5μ; mobile phase NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN from 60:40 to 10:90 in 5 min. then NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN for 10 min.;
20 flux=0.8 mL/min; λ=220 nm; retention time 9.27 minutes.

Example 9b:

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.48.

MS (ES⁺) m/z=629 [M+H]⁺.

25 HPLC: Column Supelcosil ABZ Plus 25cm x 4.6mm x 5μ; mobile phase NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN from 60:40 to 10:90 in 5 min. then NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN for 10 min.; flux=0.8 mL/min; λ=220 nm; retention time 8.84 minutes.

Example 10

30 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-e]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl-methylamide hydrochloride

35 A solution of example 9a (18 mg) in dry Et₂O (1.3 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 32 μL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was washed with pentane (2 mL) to give the title compound as a white solid (17.6 mg).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.65 (bm, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 7.37 (dd, 1H); 7.01 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 5.24 (bm, 1H); 5.04 (q, 1H); 4.0-3.95 (bm, 2H); 3.68 (m, 1H); 3.58 (m, 2H); 3.51 (m, 1H); 3.24-3.15 (m, 2H); 2.96 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.54 (s, 3H); 2.36-2.13 (m, 6H); 2.21 (s, 3H); 1.72 (m, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.57 (d, 3H).

MS (ES⁺) m/z=629 [M+H-HCl]⁺.

HPLC: Column Supelcoil ABZ Plus 25cm x 4.6mm x 5 μ ; mobile phase NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN from 60:40 to 10:90 in 5 min. then NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN 10:90 for 10 min.; flow=0.8 mL/min; λ =220 nm; retention time 9.26 minutes.

5 Example 11

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((3aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide hydrochloride

- 10 A solution of example 9b (8 mg) in dry Et₂O (1 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O - 14 μ L) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 20 minutes, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was washed with pentane (2 mL) to give the title compound as a white solid (7.6 mg).

- 15 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.22 (br, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.67 (s, 2H); 7.22 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.81 (t, 1H); 5.31 (q, 1H); 4.2 (dd, 1H); 4.0-3.86 (bm, 2H); 3.6-3.4 (m, 2H); 3.1-2.7 (m, 4H); 2.73 (s, 3H); 2.4-2.0 (m, 5H); 2.35 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 1.74 (q, 1H); 1.57 (d, 3H); 1.46 (d, 3H).

MS (ESI+) m/z =629 [M+H-HCl]⁺.

- 20 HPLC: Column Supelcoil ABZ Plus 25cm x 4.6mm x 5 μ , mobile phase NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN from 60:40 to 10:90 in 5 min. then NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN from 10:90 for 10 min.; flow=0.8 mL/min; λ =220 nm; retention time 8.86 minutes.

- Column X-Terra 4.6 x 100mm, RP18 3.5 μ m; mobile phase: eluant A: NH₄HCO₃ 5mM (pH=8)/CH₃CN 90/10 - eluant B: NH₄HCO₃ 5mM (pH=8)/ CH₃CN 10/90 - Gradient: from 50% B to 100% B in 7.5min; 100% B for 0.5min then 50% B for 3min.; column temp.: 40°C; flow= 1mL/min; λ = 210 nm; retention time 4.15 minutes.

25 Example 11a

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((3aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide hydrochloride as anhydrous crystalline form

- 30 A 2% sodium hydroxide solution (100 mL) was added to a suspension of example 11c(10 g) in AcOEt (150 mL). Then the two phases mixture were stirred for 10 minutes and the layers were separated. The organic phase was washed with water (100 mL) and then concentrated *in vacuo* up to 40 mL. AcOEt (100 mL) was added to the organic phase, which was then concentrated *in vacuo* a second time up to 40 mL. The solution was further diluted with AcOEt (60 mL) and 5-6N hydrochloric acid in isopropanol (3 mL) was added. After 5 minutes the clear solution was seeded. Precipitation occurred in a few minutes and after further 20 minutes stirring, n-heptane (100 mL) was added in 10-15 minutes. The obtained mixture was stirred 2 hours at 20°C. The solid was then filtered, washed with AOEt/n-heptane 1/1 (60 mL) and dried *in vacuo* at 40°C for 16 hours to give the title compound (8.08 g) as a white solid.

X ray powder diffraction data are reported in table 1

Table 1

The X-ray powder diffraction pattern of the product of the Example 11a in terms of d spacing is as follows

Angle(°2 Theta)	d value(A)
3,412	25,87492
6,87	12,85613
9,867	8,95664
12,877	6,86899
14,274	6,19974
15,4	5,74895
16,732	5,29424
17,323	5,11486
17,966	4,93311
18,521	4,78656
19,557	4,53525
22,12	4,01529
22,382	3,96884
24,311	3,65818
27,117	3,28566
27,836	3,20239
28,374	3,14292
28,846	3,0925
29,372	3,03835
33,9	2,64214

Example 11b

5 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((R,S)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide hydrochloride as dihydrate crystalline form

10 To a 265 mg of example 11a , 3 ml of water was added. The suspension was stirred overnight at 25°C and then centrifuged for 5 min at 10000 rpm. The solid was filtered using a centrifugal filter device (Millipore Ultrafree-MC 0.45µm) to obtain the title compound (250mg)

X ray powder diffraction data are reported in table 2

Table 2

15 The X-ray powder diffraction pattern of the product of the Example 11b in terms of d spacing is as follows

Table 2

Angle(°2-Theta)	d value(A)
-----------------	------------

3,233	27,30972
6,353	13,90157
12,14	7,28437
12,647	6,99378
13,282	6,6605
13,5	6,55347
15,48	5,71928
16,324	5,42557
16,779	5,27951
17,825	4,97188
19,022	4,66158
19,414	4,5685
19,901	4,45772
21,339	4,1605
21,915	4,05245
22,21	3,99923
23,161	3,83714
23,521	3,77915
24,179	3,67782
25,417	3,50136
26	3,42415
26,668	3,33994
28,052	3,17821
28,553	3,1236
29,551	3,0203
31,297	2,85568
32,8	2,72816
34,148	2,62353

Example 11c

2-(R)-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-(3aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyridine-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide maleate

5

Method A:

Intermediate 16 (25 g) was suspended in acetonitrile (300 mL), then TEA (10.4 mL) was quickly added in order to obtain the free base: the aspect of the slurry did not change as a new precipitate of TEA-acetylmandelate salt was formed. The mixture was kept under stirring for 15-20 minutes. Meanwhile intermediate 4a (25 g) was dissolved in acetonitrile (125 mL) and the so-obtained solution was quickly added to the slurry. Then Sodium triacetoxyborohydride (15 g) was added all at once and the mixture was kept under stirring conditions for 22 hours.

10

- The white precipitate was filtered off and the mother liquors were evaporated to 100 mL. AcOEt (250 mL) was added to the so-obtained mixture and the resulting solution was washed with aqueous 4% sodium hydrogen carbonate solution (2 x 125 mL) and then with 5% sodium chloride solution (125 mL). The organic layer dried and evaporated to 100 mL.
- 5 Isopropyl alcohol (150 mL) was added and the mixture was evaporated again to 100 mL. This operation was repeated. The final volume of the mixture was adjusted to 200 mL adding further isopropyl alcohol (100 mL). A solution of maleic acid (5.8 g) in isopropyl alcohol (50 mL) was dropped in ca. 10 minutes. The mixture was seeded and precipitation occurred in few minutes. The slurry was stirred 1 hour at 20°C and isooctane (250 mL) was added in 10
- 10 minutes. The resulting suspension was stirred at room temperature for 22 hours. The solid was filtered and washed with isopropanol/isooctane 1/1 (150 mL) and dried *in vacuo* at 40°C for 18 hours giving the title compound (13.75g) as a white solid.

Method B:

- 15 Intermediate 16 (1 g) was suspended in acetonitrile (12 mL), then TEA (0.415 mL) was quickly added in order to obtain the free base: the aspect of the slurry did not change as a new precipitate of TEA-acetylmaleate salt was formed. After 30 minutes of stirring, the mixture was treated with sodium triacetoxyborohydride (0.6 g) plus formic acid (0.224 mL). Meanwhile intermediate 4a (1 g) was dissolved in acetonitrile (6 mL) and the so-obtained
- 20 solution was quickly added to the slurry and the resulting mixture was kept under stirring conditions for 18 hours. The slurry was evaporated to small volume. AcOEt (10 mL) was added to the so-obtained mixture and the resulting solution was washed with aqueous 4% sodium hydrogen carbonate (2 x 5 mL) and then with 5% sodium chloride solution (5 mL). The organic layer was dried and evaporated to a white foam.
- 25 Isopropyl alcohol (10 mL) was added and the mixture was evaporated again to dryness. The resulting foam was, once again, dissolved in isopropyl alcohol (8 mL) and treated drop-wise with a solution of maleic acid (0.232 g) in isopropyl alcohol (2 mL). After 30 minutes the mixture was seeded and precipitation occurred in a few minutes. The slurry was stirred 1 hour at 20°C and then isooctane (10 mL) was added dropwise over 5-10 minutes. The resulting
- 30 suspension was stirred at room temperature for 19 hours. The solid was filtered and washed with isopropanol/isooctane 1/1 (5 mL) and dried *in vacuo* at 40°C for 18 hours giving the title compound (0.639 g) as a white solid.
- HPLC: Column X-Terra 4.6 x 100mm, RP18 3.5µm; mobile phase: eluant A: NH₄HCO₃ 5mM (pH=8)/CH₃CN 90/10 - eluant B: NH₄HCO₃ 5mM (pH=8)/CH₃CN 10/90 - Gradient: from 50% B to 100% B in 7.5 minutes; 100% B for 0.5 minutes then 50% B for 3 minutes; column temp. 40°C; flow= 1mL/min; λ= 210 nm; retention times 4.15 minutes, >99% a/a.
- 35 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.98 (bs, 1H); 7.68 (bs, 2H); 7.21 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.81 (dt, 1H); 6.09 (s, 2H); 5.31 (q, 1H); 4.19 (dd, 1H); 3.93 (m, 1H); 3.74 (bm, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.45 (bm, 1H); 3.30 (bm, 2H); 2.93 (bt, 1H); 2.79 (t, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.73 (bm, 1H);
- 40 2.60 (bm, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.23 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.04 (bd, 1H); 1.98 (bd, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.64 (q, 1H); 1.56 (m, 1H); 1.46 (d, 3H).
- MS (ES/+): m/z= 629 [MH-HOOCCHCHCOOH]⁺

Example 12

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide (12a)

5 and

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide (12b)

10 **Method A:**

Intermediate 13b (220 mg) was added to a solution of intermediate 4a (504 mg) in anhydrous acetonitrile (10 mL) under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at r.t. for 15 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (422 mg) was added. The mixture was stirred at 23°C for 18 hours. The solution was diluted with a 5% sodium hydrogen carbonate solution

15 (5 mL) and extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 9:1) to give three fractions:

1. example 12a (125 mg) as a white solid.
2. mixture of example 12a and 12b (950 mg)
- 20 3. example 12b (280 mg) as a white solid.

Method B:

Intermediate 4a (10.45 g) and sodium triacetoxyborohydride (6.32 g) were added to a solution of intermediate 13b (4.35 g) in anhydrous acetonitrile (200 mL) under a Nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 23°C for 14 hours. The solution was diluted with water (50 mL)

25 and with a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (30 mL) and extracted with AcOEt (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH 50:50:8) to give these fractions as white foams:

1. mixture 12a and 12b (1 g) (ratio 12a:12b=75:25)
- 30 2. mixture 12a and 12b (2.65 g) (ratio 12a:12b=50:50)
3. example 12b (2.13 g) - (ratio 12a:12b=16:84)
4. example 12b (1.4 g) (ratio 12a:12b=6:94)
5. mixture of 12a and 12b (0.5 g) (ratio 12a:12b=30:70)
6. example 12a (1.6 g) (ratio 12a:12b=95:5)

35 **Example 12a:**

T.Lc.:AcOEt/MeOH 9:1, R_f=0.24.

MS (ES⁺) m/z=629 [M+H]⁺.

HPLC: Column Supelcosil ABZ Plus 25cm x 4.6mm x 5μ; mobile phase NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN from 60:40 to 10:90 in 5 min. then NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN 10:90 for 10

40 min.; flux=0.8 mL/min.; λ 220 nm; retention time 9.28 minutes.

Example 12b:

T.Lc.:AcOEt/MeOH 9:1, R_f=0.2.

MS (ESI+) m/z = 629 $[M+H]^+$.

HPLC: Column Supelcoasil ABZ Plus 25cm x 4.6mm x 5 μ ; mobile phase NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN from 60:40 to 10:90 in 5 min. then NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN 10:90 for 10 min.; flow=0.8 mL/min; λ =220 nm; retention time 8.86 minutes.

5

Example 13

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide hydrochloride

10

A solution of example 12a (125 mg) in dry Et₂O (3 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 201 μ L) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was triturated twice with Et₂O/pentane 2:1 (2 mL) to give the title compound as a white solid (115 mg).

15

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.9-10.6 (bm, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 7.36 (dt, 1H); 7.0 (dd, 1H); 6.92 (dt, 1H); 5.25 (bt, 1H); 5.05 (q, 1H); 3.98 (m, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.58 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.2 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 2.53 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 2.4-2.1 (m, 6H); 1.73 (m, 1H); 1.56 (m, 1H); 1.56 (d, 3H).

20

MS (ESI+) m/z = 629 $[M+H-HCl]^+$.

Example 14

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide hydrochloride

25

A solution of example 12b (280 mg) in dry Et₂O (5 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 473 μ L) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was triturated twice with Et₂O/pentane 2:1 (2 mL) to give the title compound as a white solid (245 mg).

30

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 11.05 (bs, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.64 (s, 2H); 7.19 (dt, 1H); 6.9 (dd, 1H); 6.78 (dt, 1H); 5.28 (q, 1H); 4.16 (dd, 1H); 3.53 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.17 (t, 1H); 2.94 (m, 2H); 2.96-2.8 (m, 2H); 2.75 (t, 1H); 2.69 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.3-2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.75 (q, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.43 (d, 3H).

35

MS (ESI+) m/z = 629 $[M+H-HCl]^+$.

Example 15

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide (15a)

40

and

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyridin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide (15b)

- 5 Intermediate 13a (250 mg) was added to a solution of intermediate 5b (449 mg) in anhydrous acetonitrile (9 mL) under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at r.t. for 1 hour, then sodium triacetoxyborohydride (282 mg) was added. The mixture was stirred at 23°C for 16 hours. The solution was diluted with a 5% sodium hydrogen carbonate solution (10 mL) and extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with
10 brine (10 mL), dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 8:2) to give three fractions:

1. example 15a (181 mg) as a white solid.
2. mixture of example 15a and 15b (40 mg)
3. example 15b (218 mg) as a white solid.

15 Example 15a:

T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.46.

MS (ES⁺) m/z=629 [M+H]⁺.

Example 15b:

T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.24.

- 20 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1.45 (m, 1H); 1.47 (d, 3H); 1.65 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.25 (m, 2H); 2.34 (s, 3H); 2.65 (m, 1H); 2.77 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.81 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.74 (m, 2H); 4.13 (dd, 1H); 5.33 (q, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.88 (dd, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.93 (s, 2H).

- 25 MS (ES⁺) m/z=629 [M+H]⁺.

Example 16

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyridin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide (15b)

30

A solution of example 15b (218 mg) in dry Et₂O (1 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 380 µL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 hour, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was
35 triturated twice with pentane to give the title compound as a white solid (195 mg).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.60 (ab, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.22 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.80 (td, 1H); 5.33 (q, 1H); 4.20 (bd, 1H); 3.98 (bd, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.14 (bt, 1H); 2.96 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.6 (s, 3H); 2.73 (m, 1H); 2.2-2.35 (m, 2H); 2.19 (m, 1H); 2.15 (m, 1H); 2.16 (m, 1H);
40 1.95 (dd, 1H); 1.64 (dd, 1H); 1.58 (m, 1H); 1.50 (d, 3H).

Example 17

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((3aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-e]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide (17a)

and

5 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((3aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-e]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide (17b)

Intermediate 13b (220 mg) was added to a solution of intermediate 5b (500 mg) in anhydrous acetonitrile (10 mL) under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at r.t. for 30 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (422 mg) was added. The mixture was stirred at 23°C for 18 hours. The solution was diluted with a 5% sodium hydrogen carbonate solution (5 mL) and extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 8:2) to give two fractions:

1. example 17a (160 mg) as a white solid.
2. example 17b (243 mg) as a white solid.

Example 17a:

T.L.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.21.

20 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1.50 (d, 3H); 1.53 (m, 1H); 1.71 (m, 1H); 1.72 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 2.19 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 2.64 (m, 1H); 2.71 (s, 3H); 2.76 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.74 (m, 2H); 3.88 (bm, 1H); 4.85 (dd, 1H); 5.27 (q, 1H); 6.84 (td, 1H); 6.94 (dd, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.69 (s, 2H); 7.95 (s, 1H).

25 Example 17b:

T.L.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.13.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1.45 (d, 3H); 1.6-2.27 (bm, 10H); 2.3 (s, 3H); 2.61-2.97 (bm, 4H); 2.78 (s, 3H); 2.9 (bd, 1H); 3.4 (d, 2H); 3.7-3.9 (bm, 1H); 4.1 (dd, 1H); 5.27 (q, 1H); 6.72 (td, 1H); 6.84 (dd, 1H); 7.15-7.19 (dd, 1H); 7.5 (s, 2H); 7.89 (s, 1H).

30

Example 18

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((3aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-e]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(S)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methanamide

35

A solution of example 17b (235 mg) in dry Et₂O (4.2 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O ~ 411 μL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was triturated three times with pentane to give the title compound as a white solid (243 mg).

40 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.88 (bs, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.23 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.79 (td, 1H); 5.33 (q, 1H); 4.21 (dd, 1H); 3.99 (bs, 1H); 3.97 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.54-2.7 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.18 (t, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.84 (s, 3H); 2.7 (t,

1H); 2.36 (s, 3H); 2.3 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 2.15 (q, 1H); 2.1 (m, 1H); 1.69 (q, 1H); 1.56 (m, 1H); 1.50 (d, 3H).

Examples 19

- 5 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-g]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methylamide (19a) and
2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-g]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methylamide (19b)

- 10 Intermediate 13a (40 mg) was added to a solution of intermediate 14 (100 mg) in anhydrous acetonitrile (5 mL) under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at r.t. for 15 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (90 mg) was added. The mixture was stirred at 23°C for 20 hours. The solution was diluted with a saturated sodium hydrogen carbonate solution (10 mL) and extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The combined organic extracts were
 15 dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 8:2) to give two fractions:

1. example 19a (25 mg)
2. example 19b (40 mg).

Example 19a:

- 20 T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.36.

MS (ES⁺) m/z=547 [M+H]⁺.

Example 19b:

T.Lc.:AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.2.

MS (ES⁺) m/z=547 [M+H]⁺.

25

Example 20

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-g]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methylamide hydrochloride

- 30 A solution of example 19a (25 mg) in dry Et₂O (1 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 54 µL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was triturated with Et₂O/pentane 1:1 and then pentane to give the title compound as a white solid (20 mg).

- 35 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.95 (bs, 1H); 7.44 (s, 2H); 7.35 (m, 2H); 7.00 (s, 1H); 6.85 (m, 1H); 5.2- 4.8 (m, 1H); 4.4-4.2 (dd, 2H); 4.05-3.5 (m, 10H); 3.2-1.5 (m, 8H); 2.7 (s, 3H); 2.27 (s, 3H).

MS (ES⁺) m/z=547 [M+H-HCl]⁺.

- 40 Example 21

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-g]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methylamide hydrochloride

A solution of example 19b (40 mg) in dry Et₂O (1 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 87 µL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was triturated with Et₂O/pentane 1:1 and then pentane to give the title compound as a white solid (35 mg).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.95 (bs, 1H); 7.44 (t, 1H); 7.28 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.93 (td, 1H); 6.89 (s, 2H); 4.49 (d, 1H); 4.19 (d, 1H); 4.16 (d, 1H); 3.97 (m, 2H); 3.6 (dd, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.19 (dd, 1H); 2.94 (m, 1H); 2.90 (s, 3H); 2.86 (dd, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.24 (dd, 1H); 2.23 (dd, 1H); 2.17 (m, 1H); 1.96 (dd, 1H); 1.69 (dd, 1H); 1.58 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z=547 [M+H-HCl]⁺.

Examples 22

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methylamide (22a) and
2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methylamide (22b)

Intermediate 13b (40 mg) was added to a solution of intermediate 14 (100 mg) in anhydrous acetonitrile (5 mL) under a Nitrogen atmosphere. The solution was stirred at r.t. for 15 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (90 mg) was added. The mixture was stirred at 23°C for 20 hours. The solution was diluted with a saturated sodium hydrogen carbonate solution (10 mL) and extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 8:2) to give two fractions:

1. example 22a (23 mg)
2. example 22b (43 mg).

Example 22a:

T.l.c.:AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.36.

MS (ES/+) m/z=547 [M+H]⁺.

Example 22b:

T.l.c.:AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.2.

MS (ES/+) m/z=547 [M+H]⁺.

Example 23

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methylamide hydrochloride

A solution of example 22a (23 mg) in dry Et₂O (2 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 46 µL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 hour, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was triturated with pentane to give the title compound as a white solid (25 mg).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.77 (bs, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.14 (m, 2H); 7.03 (dd, 1H); 6.96 (td, 1H); 5.23 (m, 1H); 4.33 (d, 1H); 4.28 (d, 1H); 3.99 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 3.7 (dd, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.6 (dd, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.19 (t, 1H); 3.14 (dd, 1H); 2.93 (m, 1H); 2.71 (s, 3H); 2.4-2.2 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.22 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.6 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z =547 $[M+H-HCl]^+$.

Example 24

2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methylamide hydrochloride

A solution of example 22b (41 mg) in dry Et₂O (1 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O - 46 μ L) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then the mixture was concentrated *in vacuo*. The precipitate was triturated with Et₂O/pentane 1:1 and then pentane to give the title compound as a white solid (21 mg).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.72 (bs, 1H); 7.44 (t, 1H); 7.30 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.91 (m, 1H); 6.89 (s, 2H); 4.49 (d, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.16 (d, 1H); 3.98 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.5 (dd, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.17 (t, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.90 (s, 3H); 2.88 (dd, 1H); 2.74 (dd, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.26 (m, 2H); 2.18 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.72 (m, 1H); 1.58 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z =547 $[M+H-HCl]^+$.

Examples 25

1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide (25a-anti) and

1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide (25b-syn)

Intermediate 13b (10 mg) was added to a solution of intermediate 21 (150 mg) in dry acetonitrile (1 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 23°C for 30 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (24 mg) was added. The solution was stirred at 23°C for 16 hours, then washed with a 5% sodium hydrogen carbonate solution (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 8:2) to give three fractions:

1. example 25a (C-2 and C-4 anti configuration - 6.5 mg).
2. example 25a + example 25b (5.5 mg).
3. example 25b (C-2 and C-4 syn configuration - 7.3 mg).

Example 25a:

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.52.

MS (ES/+) m/z =615 $[M+H]^+$.

Example 25a:

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0.39.

MS (ES/+) m/z = 615 $[M+H]^+$.

Example 26

5 1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide hydrochloride (25b-syn)

10 Example 25b (5.4 mg) in dry Et₂O (0.5 mL) was treated with hydrochloric acid (1M in Et₂O – 0.1 mL) and the resulting solution was stirred at 0°C for 30 minutes. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with Et₂O (1 mL) and pentane (1 mL) to give the title compound as a white solid (4 mg).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1.63 (m, 1H); 1.88 (mb, 1H); 2.09 (mb, 1H); 2.19 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.1-3.8 (13H); 3.11 (s, 3H); 3.95 (mb 1H); 4.02 (bd, 1H); 4.35 (sb, 1H); 4.94 (mb, 1H); 6.91 (dd, 1H); 6.73 (td, 1H); 7.55 (s, 2H); 7.93 (s, 1H); 7.10 (dd, 1H); 10.51 (bs, 1H).

15

Example 27

1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide (25b-syn)

20 A solution of intermediate 21 (63 mg) in anhydrous acetonitrile (2 mL) was added to a solution of intermediate 13a (27 mg) in anhydrous acetonitrile (2 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 23°C for 1 hour, then sodium triacetoxyborohydride (49 mg) was added. The solution was stirred at 23°C for 24 hours, then further sodium triacetoxyborohydride (13.6 mg) was added and stirring was continued for 7 days. The mixture was diluted with DCM and washed with a saturated sodium hydrogen carbonate solution. The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue which was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH 9:1) to give the title compound (14 mg) as a white foam.

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.28.

30 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1.52 (m, 1H); 1.65 (m, 2H); 1.75 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.0-2.2 (m, 2H); 2.06 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.46 (m, 1H); 2.69 (m, 1H); 2.82 (m, 1H); 2.9 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.14 (bd, 1H); 4.35 (bd, 1H); 4.54 (bd, 1H); 6.69 (td, 1H); 6.81 (dd, 1H); 7.04 (dd, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

35

Example 28

1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide hydrochloride (syn)

40

Hydrochloric acid (1M in Et₂O – 21.5 μ L) was added to a solution of example 27 (12 mg) in dry Et₂O (1 mL) previously cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. The solution was concentrated *in vacuo*. The

residue was triturated with pentane (2 x 1 mL) to give the title compound as a white solid (12 mg).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 1.62 (m, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.91 (b, 1H); 2.06 (b, 1H); 2.1-2.4 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.5 (m, 1H); 2.56 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.7-3.8 (m, 5H);
 5 2.95 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.9 (bd, 1H); 3.96 (bd, 1H); 4.24 (bm, 1H); 4.67 (bd, 1H); 6.81 (td, 1H); 6.82 (dd, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.81 (s, 1H);
 MS (ES/+) m/z 615 $[M+H-HCl]^+$.

Pharmacy examples

10 Pharmacy examples

A. Tablets

Active ingredient	10.0 mg
PVP	9 mg
Microcrystalline Cellulose	266 mg
Sodium Starch Glycolate	12 mg
Magnesium Stearate	3 mg

Active ingredient	50 mg
PVP	9 mg
Microcrystalline Cellulose	226 mg
Sodium Starch Glycolate	12 mg
Magnesium Stearate	3 mg

15 The active ingredient is blended with the other excipients. The blend can be compressed to form tablets using appropriate punches. The tablets can be coated using conventional techniques and coatings.

B. Capsules

20

Active ingredient	25.0 mg (1-100 mg)
Microcrystalline Cellulose	qs

The active ingredient is blended with microcrystalline cellulose and then filled into suitable capsules.

25 C) Injection

Active ingredient . 2-20 mg/mL
Buffer solution pH 3.5 (3.0 - 4.0) suitable for injection qs to 10 mL
(e.g. citrate buffer in sterile water for injection or NaCl 0.9%)

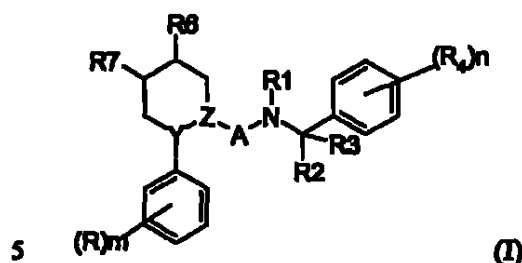
5

The formulation may be packaged in glass or plastic vials or ampules. The formulation may be administered by bolus injection or infusion, e.g. after dilution with D5W or 0.9% NaCl.

10 The affinity of the compound of the invention for NK₁ receptor was determined using the NK₁ receptor binding affinity method measuring in vitro by the compounds' ability to displace [3H] - substance P (SP) from recombinant human NK₁ receptors expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell membranes. The affinity values are expressed as negative logarithm of the inhibition constant (K_i) of displacer ligands (pK_i).
15 The pK_i values obtained as the average of at least two determinations with representative compounds of the invention are within the range of 9.40 to 11.00.

Claims

1. A compound of formula (I)



R represents halogen or C₁₋₄ alkyl;

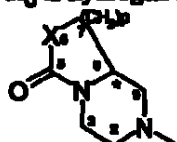
R₁ represents C₁₋₄ alkyl;

R₂ or R₃ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₄ represents trifluoromethyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethoxy or halogen;

- 10 R₅ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl or C₃₋₇ cycloalkyl;

R₆ is hydrogen and R₇ is a radical of formula (W):



(W)

or R₆ is a radical of formula (W) and R₇ is hydrogen;

X represents CH₂, NR₅ or O;

- 15 Y represents Nitrogen and Z is CH or Y represents CH and Z is Nitrogen;

A represents C(O) or S(O)_q, provided that when Y is nitrogen and Z is CH, A is not S(O)_q;

m is zero or an integer from 1 to 3;

n is an integer from 1 to 3;

p and q are independently an integer from 1 to 2;

- 20 and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 in which R₆ is hydrogen, R₇ is a radical of formula (W) and Y is CH and Z is nitrogen or wherein R₆ is a radical of formula (W), R₇ is a hydrogen and Y is nitrogen and Z is CH.

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein A is C(O).

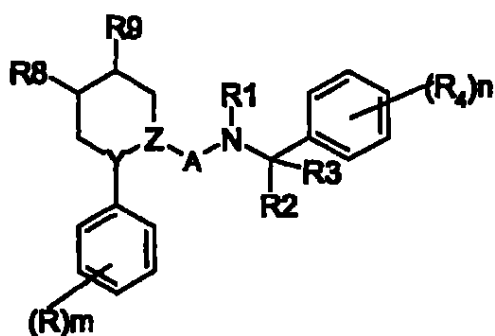
4. A compound as claimed in any claims from 1 to 3 wherein X is CH₂.

5. A compound as claimed in any claims from 1 to 3 wherein p is 1.

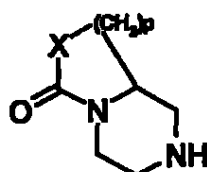
6. A compound as claimed in any claims from 1 to 3 wherein each R₄ is independently trifluoromethyl group or halogen (e.g. chlorine) and n is 2.

7. A compound as claimed in any claims from 1 to 4 wherein each R is independently a halogen (e.g. fluorine) or a C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl) group, wherein m is 0, 1 or 2.
8. A compound as claimed in any claims from 1 to 5 in which R₆ is hydrogen, R₇ is a radical of formula (W) and Y is CH and Z is nitrogen or wherein R₆ is a radical of formula (W), R₇ is a hydrogen and Y is nitrogen and Z is CH; A is C(O) and X is CH₂.
9. A compound as claimed in any claims from 1 to 6 in which R₆ is hydrogen, R₇ is a radical of formula (W) and Y is CH and Z is nitrogen or wherein R₆ is a radical of formula (W), R₇ is a hydrogen and Y is nitrogen and Z is CH, A is C(O), X is CH₂, R is independently a halogen (e.g. fluorine) or a C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl) group; R₄ is a trifluoromethyl group; m is 1 or 2; n is 2 and p is 1.
10. A compound selected from :
- 15 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methylamide;
2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide;
1-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidine-2-
20 carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide;
and enantiomers, diastereoisomers pharmaceutically acceptable salts (e.g. hydrochloride, methanesulphonate or maleate) and solvates thereof.
11. A compound selected from :
- 25 2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide;
2-(R)-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid [1-(R)-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-methylamide;
and amorphous and crystalline forms thereof and pharmaceutically acceptable salts (e.g.
30 hydrochloride or maleate) and solvates thereof.
12. A compound as claimed in any claims from 1 to 9 for use in therapy.
13. The use of a compound as claimed in any claims from 1 to 9 in the preparation of a
35 medicament for use in the treatment of conditions mediated by tachykinins, including substance P and other neurokinins.
14. The use of a compound as claimed in any claims from 1 to 9 in the treatment of
40 conditions mediated by tachykinins, including substance P and other neurokinins.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any claims from 1 to 9 in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.
16. A method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of conditions mediated by tachykinins, including substance P and other neurokinins, comprising administration of an effective amount of a compound as claimed in any claims from 1 to 9.
17. A process for the preparation of a compound as claimed in any claims from 1 to 9, which comprises reacting a compound of formula (II), wherein R_8 is $=O$ and R_9 is hydrogen or R_8 is hydrogen and R_9 is $=O$



(II)



(III)

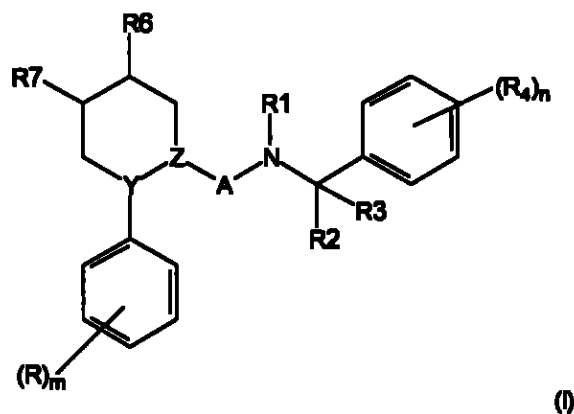
- 15 with compound of formula (III) or a salt thereof in the presence of a suitable metal reducing agent, followed where necessary or desired by one or more of the following steps:
- removal of any protecting group;
 - isolation of the compound as a salt or a solvate thereof;
 - separation of a compound of formula (I) or derivative thereof into the enantiomers thereof.

DERIVADOS DE PIPERIDINA

La presente invención se relaciona con los derivados de diazabíciclo, con los procedimientos para su preparación, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso médico.

En particular, la invención se relaciona con compuestos novedosos, los cuales son antagonistas potentes y específicos de las taquicinas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas.

Así, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



R representa halógeno o alquilo de C₁₋₄;

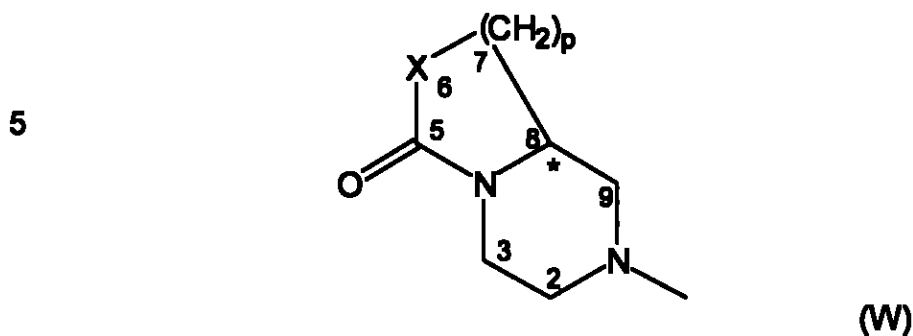
R₁ representa alquilo de C₁₋₄;

R₂ o R₃ representan de manera independiente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R₄ representa trifluorometilo, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, trifluorometoxi o halógeno;

R_5 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7} ;

R_6 es hidrógeno y R_7 es un radical de fórmula (W):



o R_6 es un radical de fórmula (W) y R_7 es hidrógeno;

10 X representa CH_2 , NR_5 u O;

Y representa nitrógeno y Z es CH o Y representa CH y Z es nitrógeno;

A representa $C(O)$ o $S(O)_q$, con la condición de que cuando Y es nitrógeno y Z es CH, A no es $S(O)_q$;

15 m es cero o un número entero de 1 a 3;

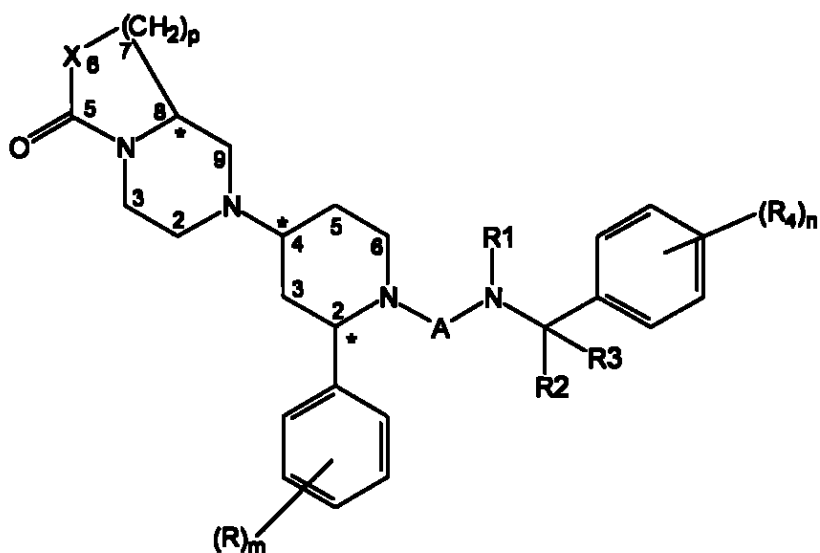
n es un número entero de 1 a 3;

p y q son de manera independiente un número entero de 1 a 2;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad adicional de la invención es

20



(1)

en donde

A representa C(O) o S(O)_q;

X representa CH₂, NR₅ u O;

R representa un átomo de halógeno o alquilo de C₁₋₄;

R₁ representa un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₂ o R₃ representan de manera independiente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R₄ representa trifluorometilo, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, trifluorometoxi o un halógeno;

R₅ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₇;

m es cero o un número entero de 1 a 3;

n es un número entero de 1 a 3;

p o q son de manera independiente un número entero de 1 a 2;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula general (I), incluyen las sales de adición de ácido formadas con los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, alquil o arilsulfonatos (por ejemplo, metansulfonatos o p-toluensulfonatos), fosfatos, acetatos, citratos, succinatos, tartratos, trifluoroacetatos, lactatos, fumaratos, malatos y maleatos.

Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

10 De aquí en adelante, las referencias a un compuesto de acuerdo con la invención, incluyen los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables junto con los solvatos farmacéuticamente aceptables.

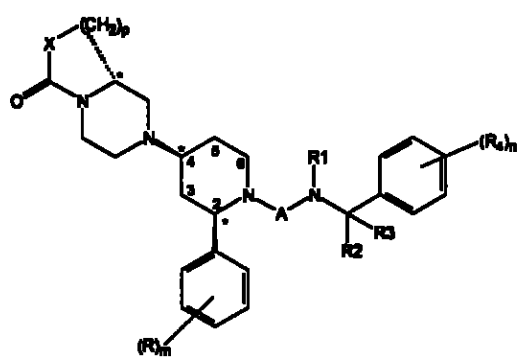
Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula general (I), pueden obtenerse en una forma cristalina y/o en una forma amorfa o como una mezcla de las mismas.

Deberá apreciarse por aquellos con experiencia en la técnica, que los compuestos de fórmula (I) contienen al menos tres centros quirales (a saber, el átomo de carbono mostrado como * en las fórmulas Ia a 4h).

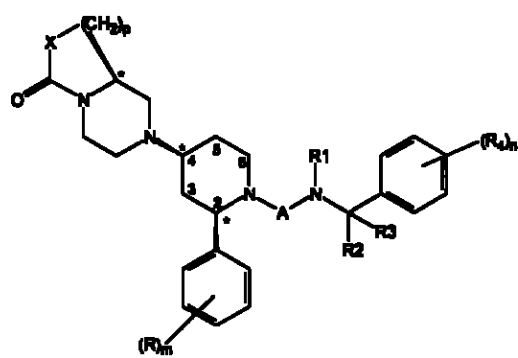
20 Así, cuando R₆ es hidrógeno, R₇ es un radical de fórmula (W), Z es nitrógeno e Y es carbono, los centros quirales pueden representarse por las fórmulas (Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih)

5

5

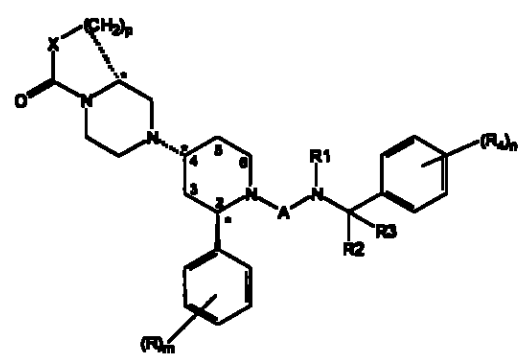


1a

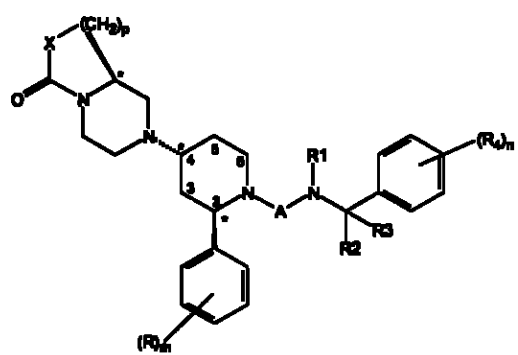


1b

10

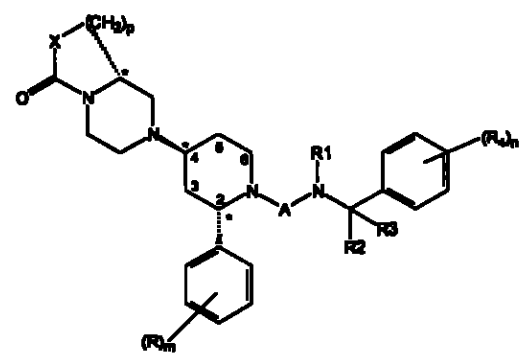


1c



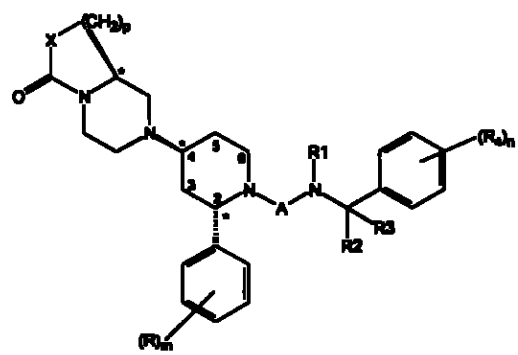
1d

15

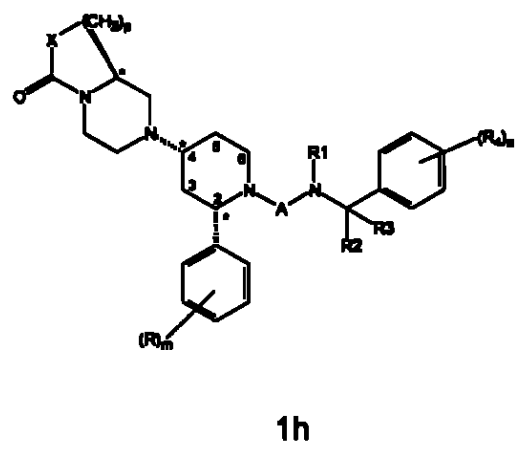
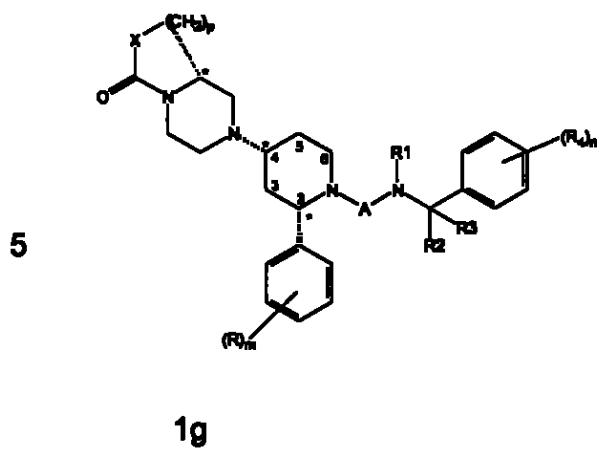


1e

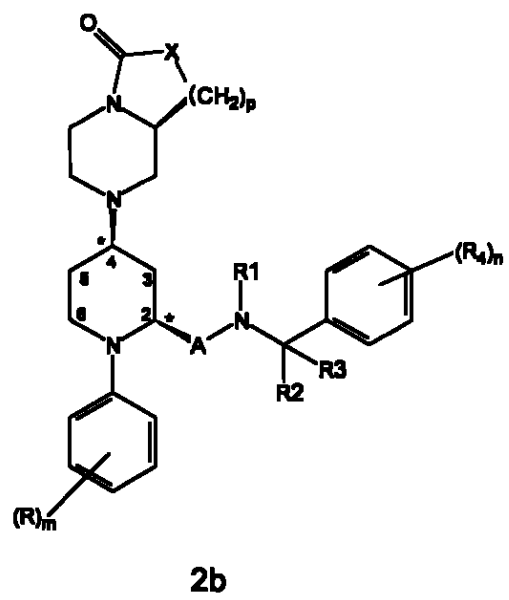
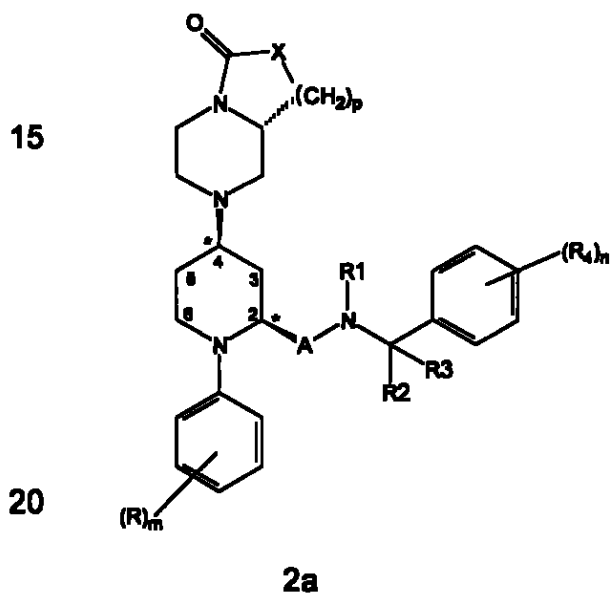
20



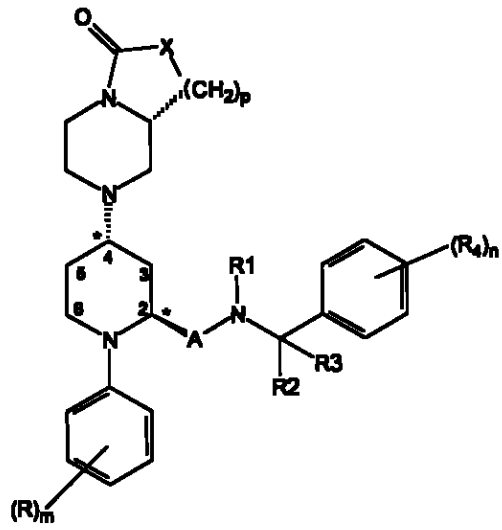
1f



10 Cuando R_7 es hidrógeno, R_8 es un radical de fórmula (W), Z es CH e Y es nitrógeno, los centros quirales pueden representarse por las fórmulas (2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g y 2h)



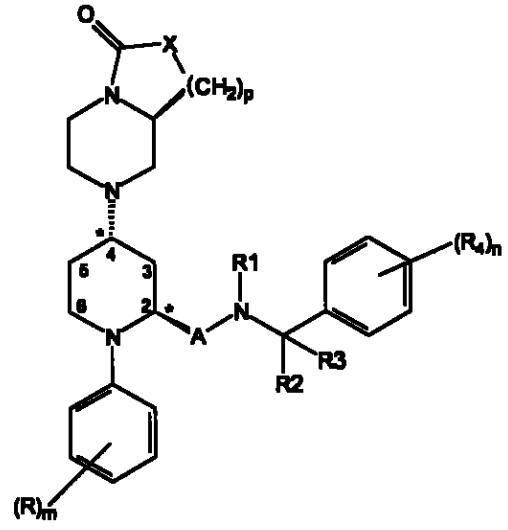
5



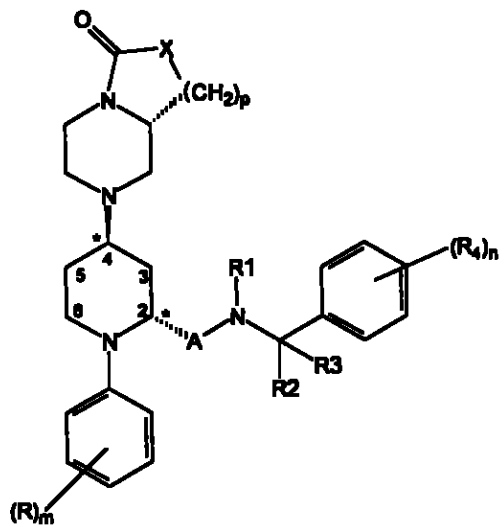
2c

2d

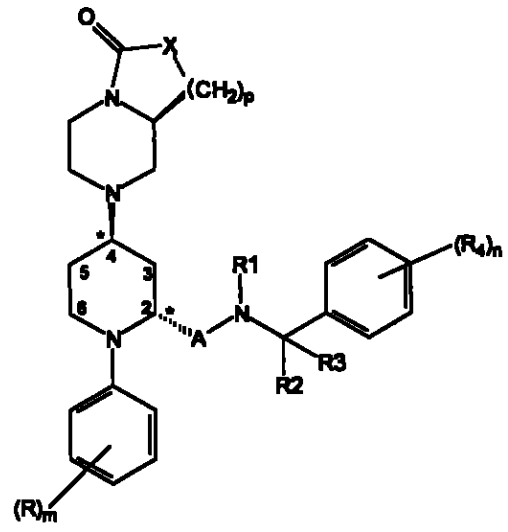
10



15

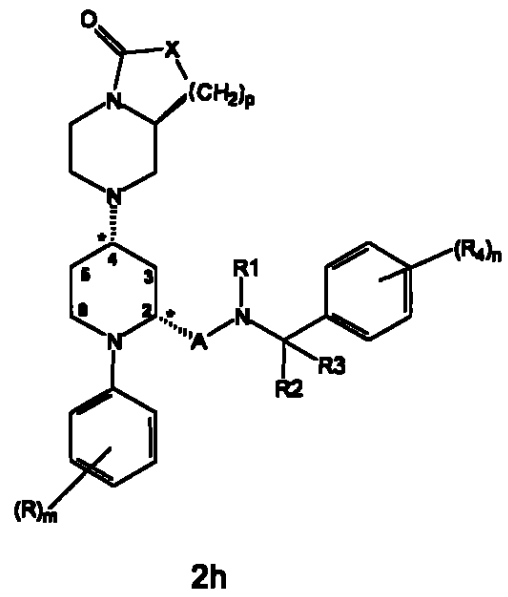
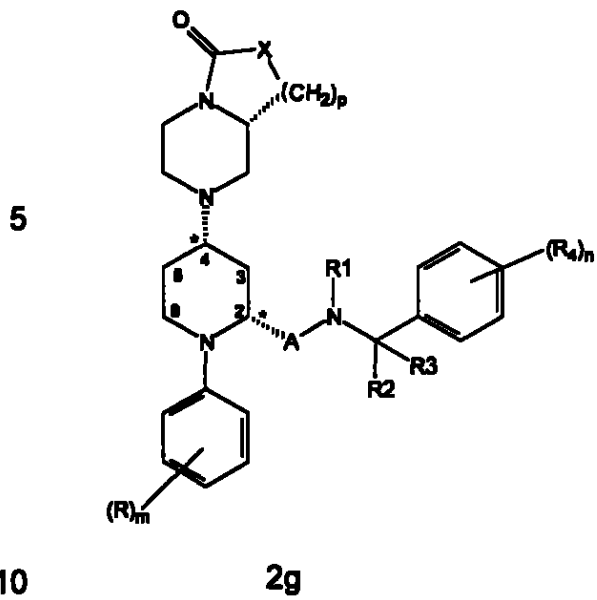


2e



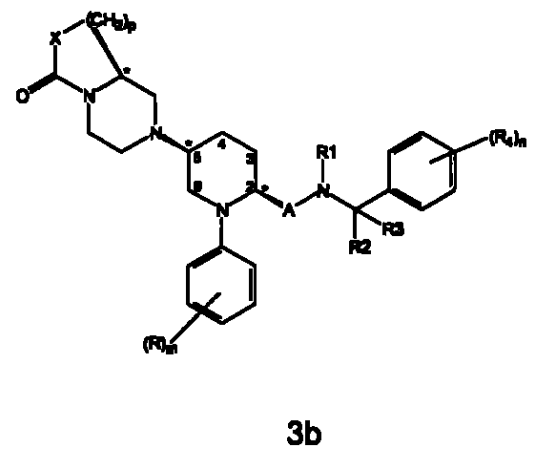
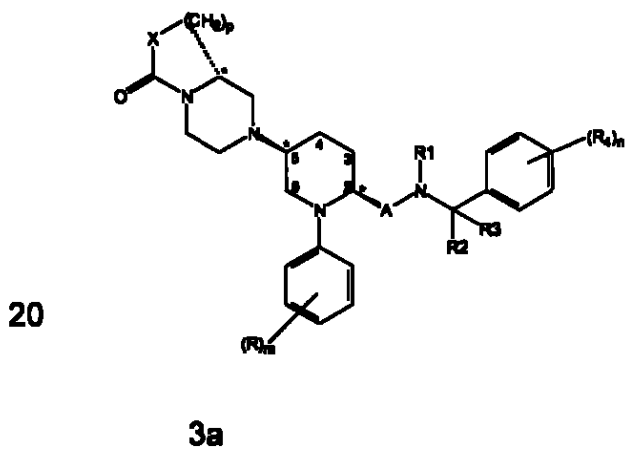
2f

20

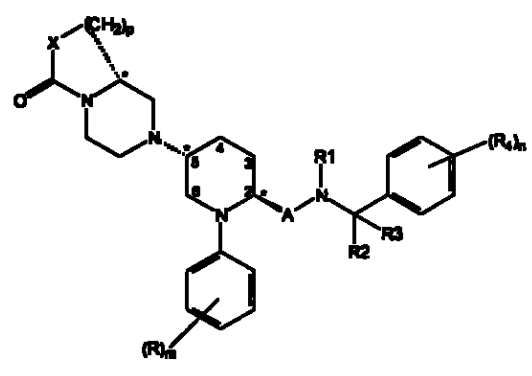


Cuando R_6 es hidrógeno, R_7 es un radical de fórmula (W), Z es CH e Y es nitrógeno, los centros quirales pueden representarse por las fórmulas (3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g y 3h)

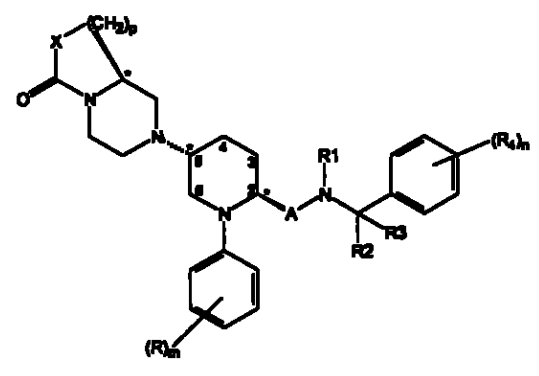
15



5

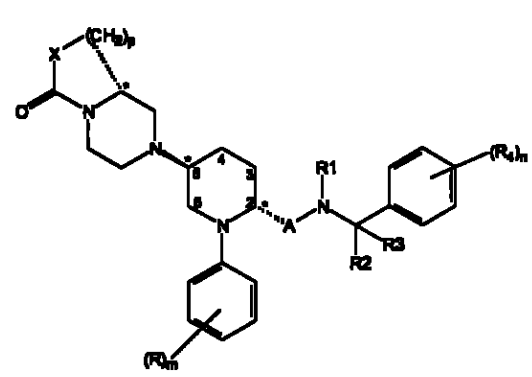


3c

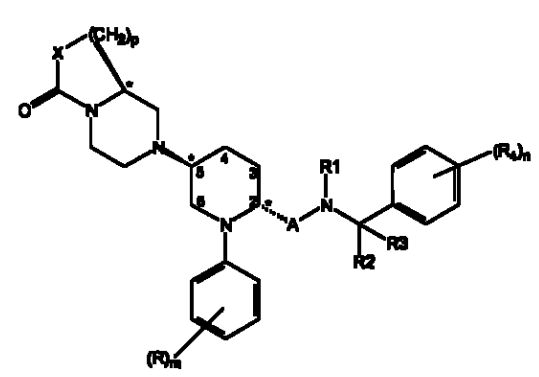


3d

10

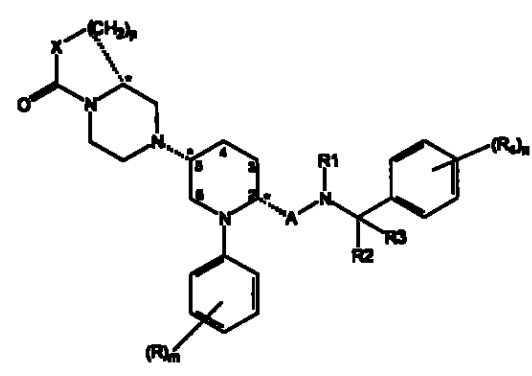


3e

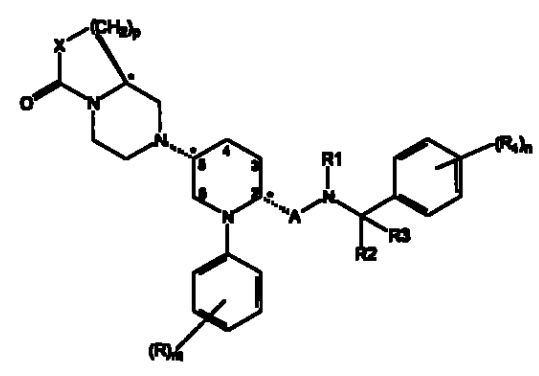


3f

15



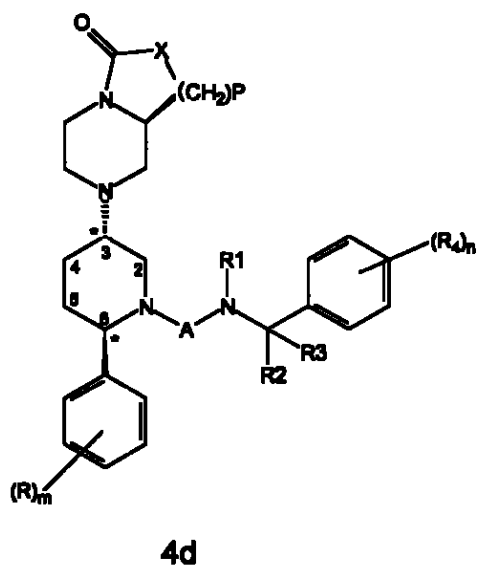
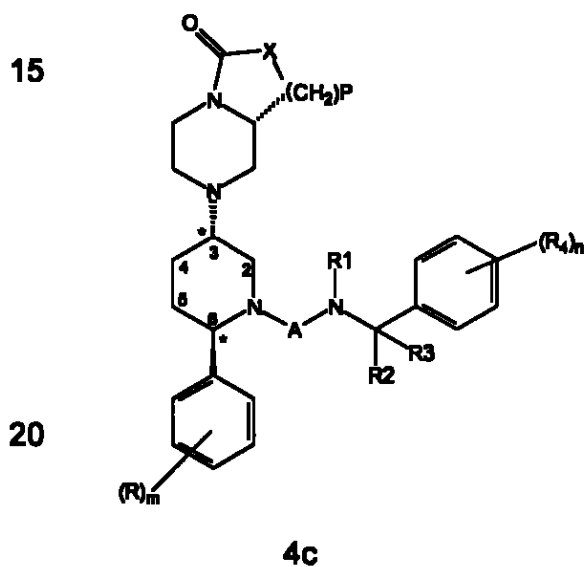
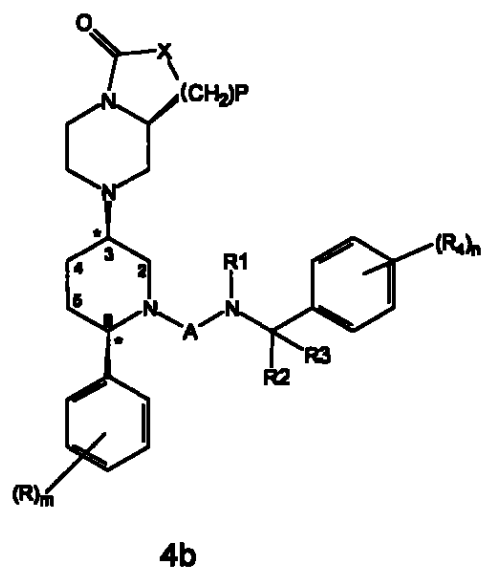
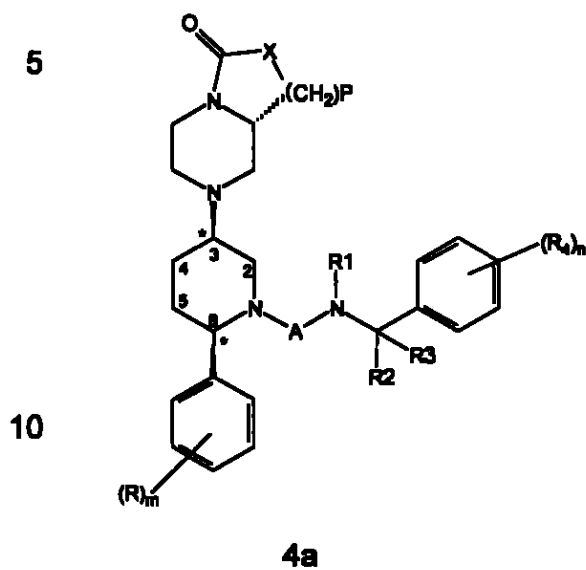
3g

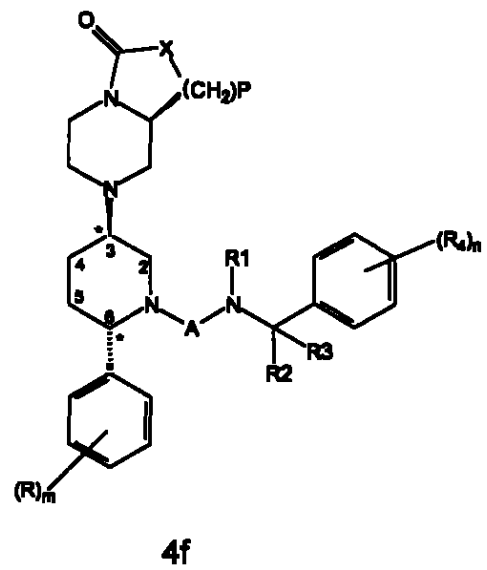
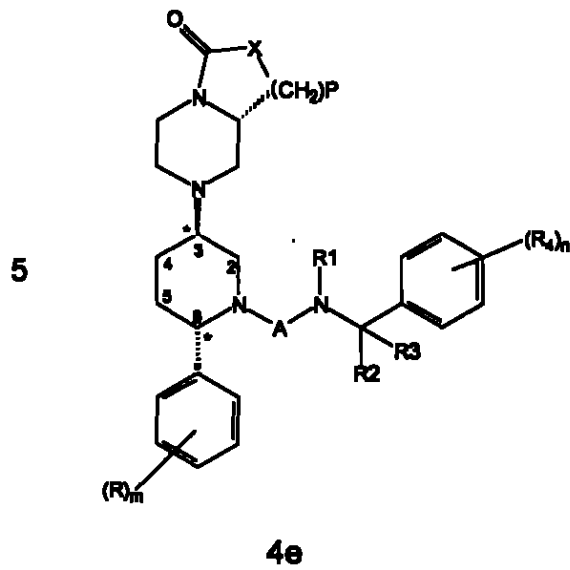


3h

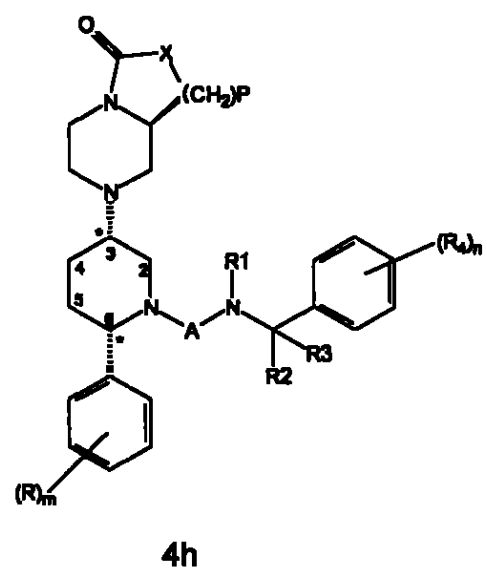
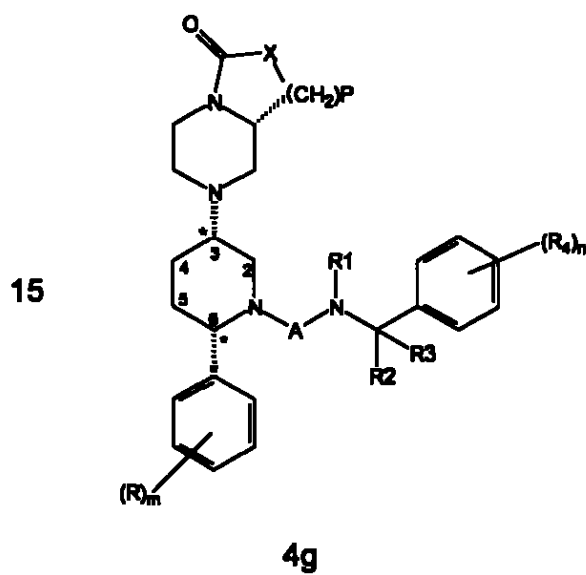
20

Cuando R_7 es hidrógeno, R_8 es un radical de fórmula (W), Z es nitrógeno e Y es carbono, los centros quirales pueden representarse por las fórmulas (4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g y 4h)





10



20

El enlace en forma de cuña indica que el enlace está encima del plano del papel y éste se refiere como la configuración β . En enlace cortado

indica que el enlace está debajo del plano del papel y está en la configuración α .

En los compuestos específicos nombrados a continuación, cuando Y es CH y Z es Nitrógeno, la configuración β en la posición 2 del anillo de piperidina, corresponde a la configuración R y la configuración β en la posición 4 del anillo de piperidina corresponde a la configuración S. La configuración α en la posición 2 del anillo de piperidina corresponde a la configuración S y la configuración α en la posición 4 del anillo de piperidina corresponde a la configuración R.

En los compuestos específicos nombrados a continuación, cuando Y es Nitrógeno y Z es CH, la configuración β en la posición 2 del anillo de piperidina corresponde a la configuración S y la configuración β en la posición 4 del anillo de piperidina corresponde a la configuración S. La configuración α en la posición 2 del anillo de piperidina corresponde a la configuración R, y la configuración α en la posición 4 del anillo de piperidina corresponde a la configuración R.

La asignación de la configuración R o S en las posiciones 2 y 4, se hace de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog, Experientia 1956, 12, 81.

La configuración de los átomos de carbono quirales del anillo de piperidina mostrados en las fórmulas lc a lf, 2c a 2f, 3c a 3f y 4c a 4f, de aquí en adelante es referida como la configuración anti y en las fórmulas la, lb, lg, lh, 2a, 2b, 2g, 2h, 3a, 3b, 3g, 3h, 4a, 4b, 4g y 4h, como la configuración syn.

Los átomos de carbono asimétricos adicionales, son posibles en los compuestos de fórmula (I). Así, cuando R_2 y R_3 no son el mismo grupo, los compuestos de fórmula (I) poseen al menos cuatro átomos de carbono asimétricos.

5 Deberá entenderse que todas las formas estereoisoméricas, incluyendo todos los enantiómeros, diastereoisómeros y todas las mezclas de los mismos, incluyendo los racematos, están abarcadas dentro del alcance de la presente invención y la referencia a los compuestos de fórmula (I) incluye todas las formas estereoisoméricas, a menos que se indique de otra manera .

10 Los compuestos (I), pueden obtenerse como una forma cristalina. Así, por ejemplo, los Compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse como una forma cristalina anhidra o como una forma cristalina dihidratada o una mezcla de las mismas. Deberá entenderse que estas formas cristalinas o una mezcla de las mismas están abarcadas dentro del alcance de la
15 invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, los cuales están incluidos en la presente invención.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente. Los ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse en los
20 compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{13}F , ^{123}I y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquéllos en los cuales los isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{14}C están incorporados, son útiles en fármacos y/o ensayos de distribución en el tejido del sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su fácil preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F , son particularmente útiles en la PET (tomografía por emisión de positrones) y el ^{125}I es particularmente útil en la SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todas útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución de isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente de esta invención, pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas de Reacción y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

El término alquilo de C_{1-4} , como se utiliza aquí, como un grupo o parte del grupo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o ter butilo.

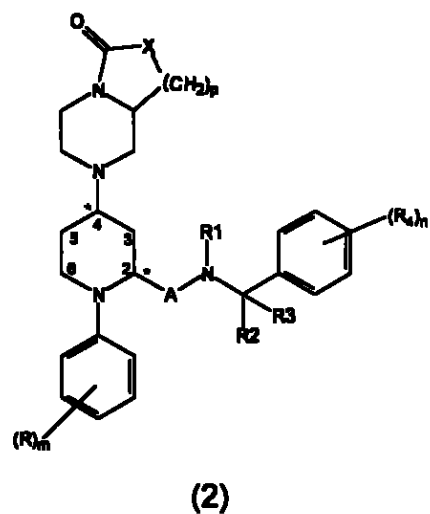
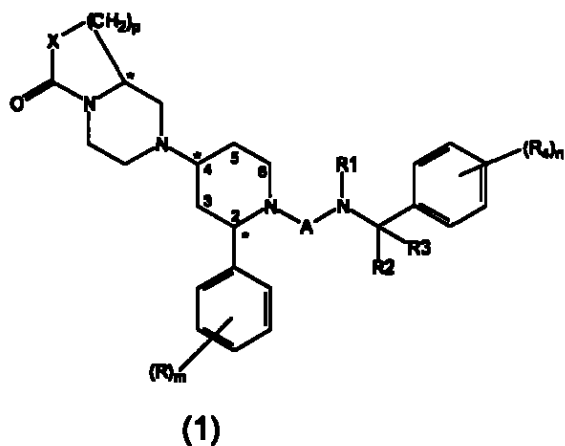
- 5 El término grupo alcoxi de C_{1-4} , puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi.

El término halógeno se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 El término grupo cicloalquilo de C_{3-7} , significa un anillo de hidrocarburo monocíclico no aromático, de 3 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- Un grupo de compuestos preferidos de la invención, es aquél en el cual R_6 es hidrógeno, R_7 es un radical de fórmula (W) e Y es CH y Z es nitrógeno o en donde R_6 es un radical de fórmula (W), R_7 es hidrógeno e Y es nitrógeno y Z es CH. Estos compuestos están representados por las fórmulas (1) y (2) respectivamente, en donde R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, X, m, n y p, tienen los significados definidos para los compuestos de fórmula (I).
- 15

5



Una clase preferida de los compuestos de fórmula (I), es aquella
 10 en donde A es C(O).

Otra clase preferida de los compuestos de fórmula (I), es aquella
 en donde X es CH₂.

Una clase preferida adicional de los compuestos de fórmula (I),
 es aquella en donde p es 1.

15 Cuando Y es CH y Z es Nitrógeno, un grupo preferido de los
 compuestos de fórmula (I), es aquél en el cual el átomo de carbono en la
 posición 2 del anillo de piperidina, está en la configuración β.

Cuando Y es CH y Z es Nitrógeno, un grupo preferido adicional
 de los compuestos de fórmula (I), es aquél en el cual el átomo de carbono en
 20 la posición 2 del anillo de piperidina y el átomo de carbono que porta el grupo
 (W), está en la configuración β.

Un grupo preferido adicional de los compuestos de fórmula (I), es aquél en el cual el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina y el átomo de carbono que porta el grupo (W), está en la configuración syn.

Cuando R representa halógeno, éste es de manera adecuada cloro o de manera más preferida flúor, o cuando R es alquilo de C₁₋₄, éste es de manera adecuada metilo o etilo.

R es de manera preferida un halógeno (por ejemplo, flúor) y/o un grupo alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y m es, de manera preferida, cero o un número entero de 1 a 2.

10 R₁ es de manera preferida un grupo metilo.

R₂ es de manera preferida un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R₃ es de manera preferida un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 R₄ es de manera preferida un grupo trifluorometilo o halógeno (por ejemplo, cloro).

Una clase preferida de los compuestos de fórmula (I), es aquella en donde cada R es de manera independiente un halógeno (por ejemplo, flúor) o un grupo alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), en donde m es 0, 1 ó 2.

20 De manera más preferida, m es 1 ó 2. Dentro de esta clase, aquéllos en donde R está en la posición 2 y/o 4 en el anillo de fenilo son particularmente preferidos.

Los compuestos de fórmula (I), en donde cada R_4 es de manera independiente un grupo trifluorometilo o halógeno (por ejemplo, cloro), n es 2, representan una clase preferida de compuestos y dentro de esta clase, los grupos R_4 están de manera preferida en la posición 3 y 5 en el anillo de fenilo.

- 5 Un grupo de compuestos preferidos de fórmula (I), es aquél en donde R_6 es hidrógeno, R_7 es un radical de fórmula (W) e Y es CH y Z es nitrógeno o en donde R_6 es un radical de fórmula (W), R_7 es un hidrógeno e Y es nitrógeno y Z es CH y A es C(O).

- 10 Un grupo de compuestos preferidos adicionales de fórmula (I), es aquél en el cual R_6 es hidrógeno, R_7 es un radical de fórmula (W) e Y es CH y Z es nitrógeno o en donde R_6 es un radical de fórmula (W), R_7 es un hidrógeno e Y es nitrógeno y Z es CH; A es C(O) y X es CH₂.

Un grupo de compuestos particularmente preferidos adicionales de fórmula (I), es aquél en el cual

- 15 R_6 es hidrógeno, R_7 es un radical de fórmula (W) e Y es CH y Z es nitrógeno o en donde R_6 es un radical de fórmula (W), R_7 es un hidrógeno e Y es nitrógeno y Z es CH;

A es C(O);

X es CH₂;

- 20 R es de manera independiente un halógeno (por ejemplo, flúor) o un grupo alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo);

R_4 es un grupo trifluorometilo;

m es 1 ó 2;

n es 2;

p es 1.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son:

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-
5 2-metil-fenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-
carboxílico;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-
(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-
piperidin-1-carboxílico;

10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-4-(6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-il)-piperidin-2-carboxílico;

y sales de los enantiómeros, diastereoisómeros
farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, clorhidrato, metansulfonato o
maleato) y solvatos de los mismos.

15 Los compuestos particularmente preferidos de la invención son:

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-
(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-
piperidin-1-carboxílico;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-
20 (4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-
piperidin-1-carboxílico;

y las formas amorfas y cristalinas de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, clorhidrato o maleato) y solvatos de los mismos.

Las taquicininas son una familia de péptidos que comparten una
5 secuencia de carboxilo terminal común (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂). Están involucradas activamente en la fisiología de las formas vivas inferiores y avanzadas. En las formas vivas de mamíferos, las taquicininas principales son la sustancia P (SP), Neurocinina A (NKA) y Neurocinina B (NKB), las cuales actúan como neurotransmisores y neuromoduladores. Las taquicininas
10 de mamíferos pueden contribuir a la patofisiología de varias enfermedades humanas. Se han identificado tres tipos de receptores de taquicininas, a saber NK1 (que prefiere a la SP), NK2 (que prefiere a la NKA) y NK3 (que prefiere a la NKB), los cuales están distribuidos ampliamente a través del sistema nervioso central (CNS) y el sistema nervioso periférico.

15 Particularmente, los compuestos de la invención son antagonistas del receptor NK1.

En virtud de su eficacia como antagonistas del receptor de las taquicininas (especialmente el receptor NK1), los compuestos de la presente invención, son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos del CNS
20 y trastornos psicóticos, en particular, en el tratamiento o prevención de estados depresivos y/o en el tratamiento de la ansiedad.

La afinidad de unión del receptor NK1 ha sido determinada *in vitro* mediante la medición de la capacidad de los compuestos para desplazar

la [3H]-sustancia P (SP) del receptor NK1 humano recombinante expresado en las membranas celulares de Ovario de Hámster Chino (CHO) y de los homogenados de corteza cerebral de gerbos y monos tíñ. La preparación de la membrana a partir de células hNK1-CHO se realizó esencialmente como se describe por Beattie et al. (Br. J. Pharmacol, 116: 3149-3157, 1995). Las células hNK1-CHO se recolectaron en suero fisiológico amortiguado con fosfato (PBS) que contiene EDTA 5mM, y se centrifugaron a 913g durante 8 minutos a 4°C. Las células se resuspendieron a continuación en 10 volúmenes de amortiguador de preparación de la membrana (HEPES 50mM, pH 7.4, que contiene leupeptina 0.1 mM, 40 µg/ml de bacitracina, EDTA 1mM, Pefabloc 1mM y pepstatina A 2 µM), y se homogeneizaron. La suspensión se centrifugó a 48,000 g durante 20 minutos a 4°C. El gránulo final se resuspendió en 10 volúmenes de amortiguador de preparación de la membrana y se rehomogeneizó. A continuación, las suspensiones de la membrana se congelaron a -80°C hasta que sean requeridas. El volumen del ensayo de 200 µl consistió de 2 µl de DMSO o concentraciones crecientes del compuesto de prueba disuelto en DMSO (concentración final de 1pM-1µM), 100µl de [3H]-SP (concentración final de 0.5nM) y 100µl de suspensión de la membrana (8 µg de proteína por pozo) en amortiguador de incubación (que contiene HEPES 50 mM, pH 7.4, MnCl₂ 3mM y 0.02% de BSA). La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 40 minutos. La unión no específica se definió por la adición de SP fría (1µM). La reacción se detuvo mediante filtración rápida. Los filtros se lavaron 5 veces con 200µl de

NaCl al 0.9% peso/volumen enfriado con hielo y la radiactividad se contó en un contador de centelleo de microplaca. En cada experimento, cada concentración del desplazador se probó por duplicado.

Los homogenados de la corteza cerebral del gerbo mongol (60g, Charles River) y de mono tití común (*Callithrix jacchus*, 300–400g, colonia de GSK, Verona, Italia) se prepararon como sigue: los tejidos frescos se pesaron, se desmenuzaron y se homogeneizaron en 10 volúmenes de amortiguador de preparación de la membrana. El homogenado se centrifugó a continuación a 48,000g durante 20 minutos y el gránulo se lavó una vez más mediante resuspensión en 10 volúmenes de amortiguador de preparación de la membrana y se centrifugó a 48,000g durante 20 minutos. El gránulo final se resuspendió en 7-10 volúmenes de amortiguador de preparación de la membrana y se subdividieron en alícuotas congeladas a -80°C hasta su uso. El volumen del ensayo de 400 μ l consistió de 100 μ l de amortiguador de la incubación (que contiene HEPES 50 mM, pH 7.4, $MnCl_2$ 3mM y 0.02% de BSA), 4 μ l de DMSO o concentraciones que se incrementan del compuesto de prueba disuelto en DMSO (concentración final de 1 pM-1 μ M), 100 μ l de [3H]-SP (concentración final de 0.5nM-0.8nM) en amortiguador de la incubación y 200 μ l de suspensión de la membrana (0.6 mg de proteína de gerbo y 0.8 mg de proteína de mono tití) en amortiguador de la incubación que contiene 2 μ g/ml de leupeptina, 20 μ g/ml de bacitracina y 0.5 μ M de fosforamidón. La incubación procedió a temperatura ambiente durante 60 minutos. La unión no específica se definió por la adición de SP fría (1 μ M). La reacción se detuvo

mediante filtración rápida. Los filtros se lavaron 3 veces con 1 ml de amortiguador de lavado enfriado con hielo (que contiene HEPES 50 mM, pH 7.4 y MnCl_2 3mM) y la radiactividad se contó en un contador de centelleo líquido.

5 La potencia de los compuestos de prueba para inhibir el incremento inducido por SP o GR73632 del $[\text{Ca}^{2+}]$ en células hNK1/CHO se determinó en experimentos funcionales utilizando tecnología FLIPR (lector de placa fluorimétrico para la formación de imágenes). Las células hNK1/CHO se sembraron a una densidad de 60,000 células por pozo y se cultivaron durante
10 la noche en medio de Ham F-12, suplementado con 10% (v/v) de suero bovino fetal inactivado con calor y glutamina 2 mM. Las células se incubaron a continuación para el marcado en el medio de cultivo que contiene el indicador fluorescente del calcio Fluo-4 AM ($2\mu\text{M}$, el bloqueador del transporte de aniones orgánicos probenecida (5mM) y HEPES (20mM) durante 30 minutos
15 en una atmósfera húmeda de CO_2 al 5%. Después de lavar con Solución de Sales Equilibradas de Hanks (HBSS) que contiene HEPES 20mM y probenecida 2.5mM, las células se incubaron durante 60 minutos a 37°C en amortiguador de lavado que contiene 0.02% de BSA, en ausencia (control) o en presencia de los compuestos de prueba. A continuación, las placas se
20 colocaron en un FLIPR para verificar la fluorescencia celular ($\text{ex}=488\text{ nm}$, $\text{em}=510\text{-}570\text{ nm}$) antes y después de la adición de diferentes concentraciones de SP o GR73632 en amortiguador de ensayo. Los experimentos se llevaron

a cabo utilizando un ajuste del láser de 1.0 W y una velocidad del obturados de la cámara del dispositivo acoplado a la carga (CCD) de 0.4 segundos.

Se ha encontrado también que los compuestos de la invención exhiben actividad ansiolítica en las pruebas convencionales. Por ejemplo, en la prueba de amenaza human en los monos titl (Costall et al., 1988).

La acción de los compuestos de la invención en el receptor NK1 puede determinarse utilizando pruebas convencionales. Así, la capacidad para penetrar en el sistema nervioso central y para unirse al receptor NK1 se demostró in vivo por su efecto inhibitor en el cambio en el comportamiento inducido por la sustancia P aplicada intracerebroventricularmente en el gerbo, de acuerdo con el modelo de golpeteo de la pata del gerbo, como se describe por Rupniak & Williams, Eur. J. of Pharmacol., 265, 179-183, 1994.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del CNS y trastornos psicóticos, en particular, en el tratamiento o prevención de estados depresivos y/o en el tratamiento de ansiedad como se define en, de manera no exclusiva, Diagnostic Statistical of Mental Disorder (DSM) IV edition editada por la Asociación Psiquiátrica Americana y las Enfermedades de Clasificación Internacional 10ª revisión (ICD10). Así, por ejemplo, los estados depresivos incluyen Trastornos Depresivos Mayores (MDD), incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores únicos o recurrentes, depresión breve recurrente, con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas incluyendo anorexia, pérdida de peso, características atípicas,

depresión ansiosa, ciclotímica o que comienza después del parto. Otros trastornos del ánimo abarcados dentro del término trastornos depresivos mayores incluyen trastornos distímicos con inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastornos por estrés postraumático y fobia social; demencia del tipo de Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con ánimo deprimido; demencia vascular con ánimo deprimido; trastornos del ánimo inducidos por el alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo del tipo deprimido y trastorno del ajuste con ánimo deprimido. Los trastornos depresivos mayores pueden resultar también de una condición médica general incluyendo, pero de manera no exclusiva, infarto al miocardio, diabetes, aborto espontáneo o aborto, etc. El término ansiedad, incluye trastornos de ansiedad, tales como trastornos del pánico con o sin agorafobia, agorafobia, fobias, por ejemplo, fobias sociales o agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos por estrés incluyendo trastornos por estrés postraumáticos, trastornos de la ansiedad generalizados, trastornos por estrés agudos y trastornos mezclados de ansiedad-depresión.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular, son útiles en el tratamiento del dolor traumático, tal como dolor postoperatorio; dolor avulsivo traumático, tal como del plexo branquial; dolor crónico, tal como dolor artrítico, tal como ocurre en la osteoartritis, artritis reumatoide o artritis psoriática; dolor neuropático tal como neuralgia

postherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por la quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, glossofaríngea, distrofia del reflejo simpático, dolor por pseudoestesia; formas variadas de cefalea, tal como migraña, cefalea por tensión aguda o crónica, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, cefalea acuminada; odontálgia; dolor por el cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por aprisionamiento del nervio; dolor por lesiones deportivas; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor de la espalda baja por ejemplo, estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatrices; dolor por prurito y talámico, tal como dolor talámico postapoplejía.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño, que incluyen disomnio, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia y trastornos del ritmo circadiano.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos cognoscitivos. Los trastornos cognoscitivos incluyen la demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognoscitivos no especificados de otra manera.

Además, los compuestos de la invención también son útiles como mejoradores de la memoria y/o cognición en humanos sanos sin déficit cognoscitivo y/o de la memoria.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la tolerancia y la dependencia de varias sustancias. Por ejemplo, éstos son útiles en el tratamiento de la dependencia de la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos similares a la fenciclidina), o en el

5 tratamiento de la tolerancia y dependencia de opiáceos (por ejemplo, cannabis, heroína, morfina) o benzodiacepinas; en el tratamiento de la adicción a la cocaína, hipnóticos sedantes, anfetaminas o fármacos relacionados con anfetaminas (por ejemplo, dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

10 Los compuestos de la invención también son útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, éstos son útiles en el tratamiento de inflamación en asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del

15 intestino y daño inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel, tales como herpes y eczema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis e incontinencia de urgencia; e inflamación ocular y dental.

Los compuestos de la invención también son útiles en el

20 tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel, tales como urticaria, y trastornos alérgicos de las vías aéreas, tales como rinitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos esquizofrénicos, incluyendo esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia no diferenciada, esquizofrenia residual.

- 5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la emesis, es decir náusea, vómito seco y vómito. La emesis incluye emesis aguda, emesis retrasada y emesis anticipada. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la emesis inducida de cualquier manera. Por ejemplo, la emesis puede ser inducida por fármacos
- 10 tales como los agentes quimioterapéuticos del cáncer tales como agentes alquilantes, por ejemplo, ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo, dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo, citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; vincaalcaloides, por ejemplo, etopósido, vinblastina y vincristina;
- 15 y otros tales como la cisplatina, dacarbacina, procarbacina e hidroxiurea; y combinaciones de los mismos; mareo por radiación; terapia de radiación, por ejemplo, irradiación del tórax o abdomen, tales como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas causadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo, gastritis, o liberadas durante una
- 20 infección gastrointestinal bacteriana o viral; embarazo; trastornos vestibulares, tales como mareo, vértigo, vahídos y enfermedad de Meniere; mareo postoperatorio; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo, infarto al miocardio o peritonitis; migraña;

presión intracraneal incrementada; presión intracraneal reducida (por ejemplo, mareo por altitud); analgésicos opioides, tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), tales como GERD erosivo y GERD sintomático o GERD no erosivo, indigestión ácida, exceso de alimentos o
5 bebidas, acidez estomacal, agruras estomacales, reflujo/regurgitación, pirosis, tal como pirosis episódica, pirosis nocturna y pirosis inducida por alimentos, dispepsia y dispepsia funcional.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable,
10 enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), tales como GERD erosivo y GERD sintomático o GERD no erosivo, indigestión ácida, exceso de alimentos o bebidas, acidez estomacal, agruras estomacales, reflujo/regurgitación, pirosis, tal como pirosis episódica, pirosis nocturna y pirosis inducida por alimentos, dispepsia y dispepsia funcional (tal como dispepsia similar a la
15 úlcera, dispepsia similar a la dismotilidad y dispepsia inespecífica), constipación crónica; trastornos de la piel tal como soriasis, pruritis y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral después de una hemorragia subaracnoidea;
20 enfermedades fibrosantes y del colágeno, tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune, tal como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis y tos.

Los compuestos de la invención también son útiles en trastornos disfóricos premenstruales (PMD, por sus siglas en inglés), en el síndrome de fatiga crónica y esclerosis múltiple.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención exhiben actividad ansiolítica y antidepresiva en las pruebas convencionales. Por ejemplo, vocalizaciones inducidas por la separación en crías de cobayo (Molewijk et al., 1996).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de convulsiones y epilepsia.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otras sustancias activas tales como los antagonistas de 5HT₃, agonistas de serotonina, inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (SSR1), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNR1), antidepresivos tricíclicos o antidepresivos dopaminérgicos.

Los antagonistas de 5HT₃ adecuados, los cuales pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo ondansetron, granisetron y metoclopramida.

Los agonistas adecuados de serotonina, los cuales pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, incluyen sumatriptano, rauwolscina, yohimbina y metoclopramida.

Los SSR1 adecuados, los cuales pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, incluyen fluoxetina,

citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina y zimeldina.

Los SNR1 adecuados, los cuales pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, incluyen venlafaxina y
5 reboxetina.

Los antidepresivos tricíclicos adecuados, los cuales pueden utilizarse en combinación con un compuesto de la invención, incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados, los cuales
10 pueden utilizarse en combinación con un compuesto de la invención, incluyen bupropion y amineptina.

Deberá apreciarse que los compuestos de la combinación pueden administrarse simultáneamente (ya sea en las mismas o diferentes formulaciones farmacéuticas) o secuencialmente.

15 La invención, por lo tanto, proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en terapia, en particular en medicina humana.

Se proporciona también como un aspecto adicional de la invención, el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato
20 farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de condiciones mediadas por taquicininas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento de condiciones mediadas por taquicininas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas.

- 5 En un aspecto alternativo o adicional, se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicininas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
- 10 aceptable del mismo.

- Deberá apreciarse que la referencia al tratamiento pretende incluir profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos. Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como el compuesto químico sin procesar, pero el ingrediente activo es, de manera preferida, presentado
- 15 como una formulación farmacéutica.

- En consecuencia, la invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se formula para la administración mediante cualquier ruta conveniente. Tales
- 20 composiciones están, de manera preferida, en una forma adaptada para utilizarse en medicina, en particular en medicina humana, y pueden, de manera conveniente, formularse en una forma convencional utilizando uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Así, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para la administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal, o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflado (ya sea a través de la boca o la nariz).

- 5 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (por
- 10 ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Las tabletas pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones
- 15 líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o éstas pueden presentarse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de utilizarse. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante
- 20 medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados);

y preservativos (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes, como sea apropiado.

Las preparaciones para la administración oral pueden formularse
5 de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o grageas formuladas en una manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la
10 administración parenteral mediante inyección de un bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de unidades de dosificación, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un preservativo agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o
15 acuosos, y pueden contener agentes formuladores, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. De manera alterna, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de utilizarse.

20 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base

acuoso u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para la administración a los ojos, pueden fabricarse en una manera estéril utilizando componentes esterilizados.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa
5 en general, también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa, que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de
10 suspensión. Estas también pueden contener un preservativo.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

15 Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción sostenida pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente), o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos
20 o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o en resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

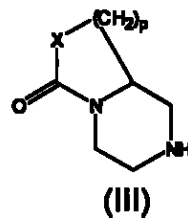
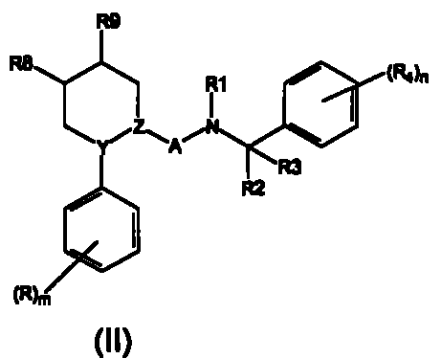
Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para la administración vía un dispositivo o unidad de dosificación adecuado o, de manera alterna, como una mezcla de polvo con un portador adecuado para la administración utilizando un
5 dispositivo de suministro adecuado.

Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es de 1 a aproximadamente 1000 mg por día. Deberá apreciarse que puede necesitarse hacer variaciones de rutina para la dosificación, dependiendo de la edad y condición del paciente y la dosis precisa será finalmente a discreción
10 del médico o veterinario que atiende. La dosis puede depender de la ruta de administración y el compuesto particular seleccionado.

Los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, pueden prepararse mediante los métodos generales delineados de aquí en adelante. En la siguiente descripción, los grupos X, Y, Z, A, R, R₁, R₂,
15 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, m, n y p, tienen los significados definidos previamente para los compuestos de fórmula (I), a menos que se indique de otra manera.

Los compuestos de fórmula (I), pueden prepararse mediante N alquilación reductiva de un compuesto de fórmula (II), en donde R₈ es =O y R₉ es hidrógeno o R₈ es hidrógeno y R₉ es =O

5

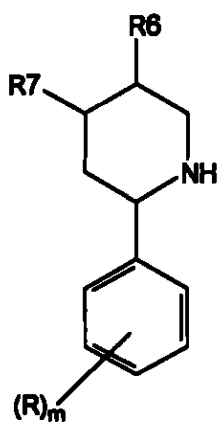


10

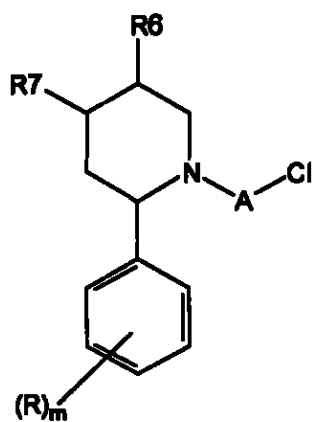
con los derivados de diazabicyclo (III) o sales de los mismos. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente aprótico, tal como dicloroetano y en la presencia de un agente reductor de metales adecuado, tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

En una modalidad adicional de la invención, los compuestos de fórmula (I), en donde Y es CH, Z es nitrógeno, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV)

15



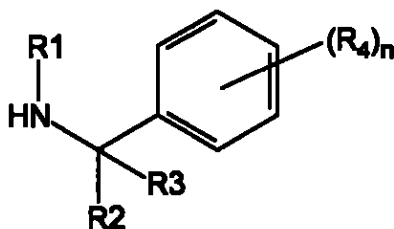
20



con trifosgeno o $S(O)_pCl$, en donde p es un número entero de 1 a 2 en un solvente aprótico tal como diclorometano y en la presencia de una

base orgánica tal como trietilamina para formar el compuesto intermediario (V), en el cual A es C(O) o S(O)_p, respectivamente, el cual puede aislarse si se requiere, seguido por la reacción del compuesto (V) con la amina del compuesto (VI)

5



(VI)

10

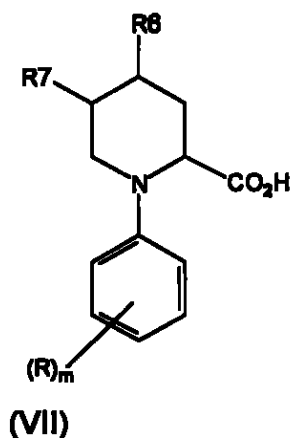
La reacción de manera conveniente, toma lugar en un solvente aprótico tal como un hidrocarbano, un halohidrocarbano tal como diclorometano o un éter tal como tetrahidrofurano, opcionalmente en la presencia de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo, diisopropiletilamina.

15

En una modalidad adicional de la invención, los compuestos de fórmula (I), en donde Y es nitrógeno y Z es CH, puede prepararse mediante la reacción de un derivado activado del ácido carboxílico de la fórmula (VII), con la amina (VI) o sales de la misma, opcionalmente en presencia de una base adecuada.

20

5



Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo, incluyen

10 el haluro de acilo correspondiente, el anhídrido mezclado, un éster activado tal como un tioéster o un derivado formado entre el grupo ácido carboxílico y el agente de acoplamiento tal como aquél utilizado en la química peptídica, por ejemplo tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. La reacción, es de manera preferida, llevada a cabo en un solvente aprótico

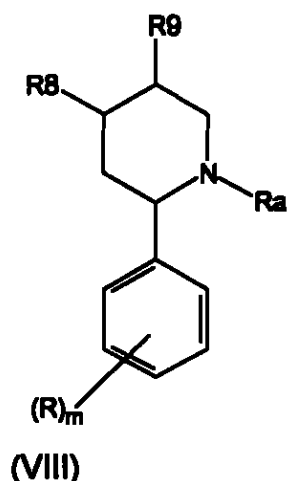
15 tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, un hidrocarbano, por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. La base adecuada para utilizarse en esta reacción, incluye una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Los derivados activados del ácido carboxílico (VII), pueden prepararse mediante medios convencionales. Un derivado activado

20 particularmente adecuado para utilizarse en esta reacción, se obtiene mediante la reacción del ácido carboxílico (II) con tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en un solvente aprótico adecuado, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, un halohidrocarbano, por

ejemplo, diclorometano, una amida, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (II), en los cuales Y es CH, Z es nitrógeno, pueden prepararse tratando los compuestos de fórmula (VIII), en
5 donde R_8 y R_9 tienen los significados definidos para los compuestos de fórmula (II), y R_a es un grupo protector de nitrógeno,

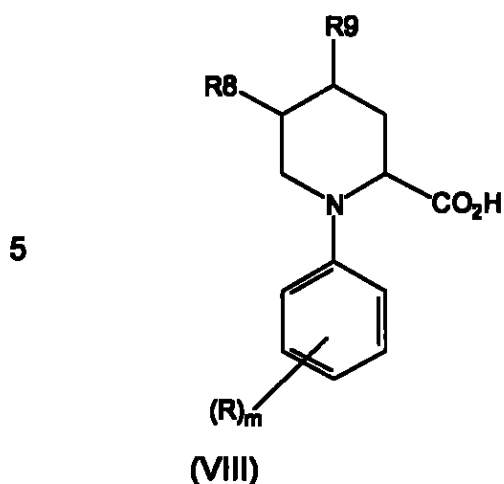
10



15

utilizando, después de la remoción de R_a , los mismos procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de los compuestos de fórmula (IV).

Los compuestos de fórmula (II), en donde R_8 y R_9 tienen los significados definidos para los compuestos de fórmula (II), y en los cuales Y es nitrógeno, Z es CH, pueden prepararse tratando los compuestos de fórmula
20 (IX)



10 utilizando los mismos procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (II) a partir de los compuestos de fórmula (VII).

Los compuestos de las fórmulas (IV) y (VII), pueden prepararse mediante la N alquilación reductiva de una piperidina de fórmula (VIII), y un

15 ácido carboxílico (IX) o ésteres de los mismos (tales como metilo, etilo y lo similar), respectivamente, con un derivado diazabíciclo (III) o las sales de los mismos. La reacción, de manera conveniente, se lleva a cabo en un solvente aprótico tal como dicloroetano y en la presencia de un agente reductor de

metal adecuado, tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de

20 sodio. Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno Ra adecuados, incluyen alcóxicarbonilo, por ejemplo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, arilsulfonilo, por ejemplo, fenilsulfonilo o 2-trimetilsililetoximetilo.

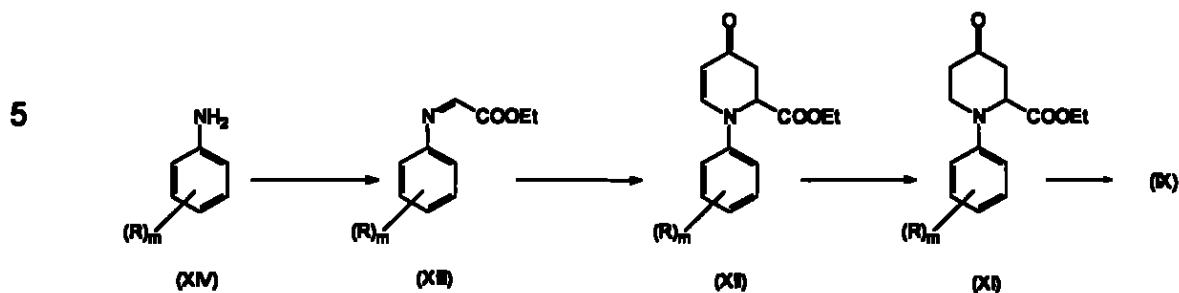
La protección y desprotección puede efectuarse utilizando técnicas convencionales tales como aquéllas descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis 2ª Ed.", por T. W. Greene y P. G. M. Wuts (John Wiley and Sons, 1991), y como se describe en los ejemplos de aquí en adelante.

5 Los compuestos de fórmula (VIII), son ya sea compuestos conocidos, o pueden prepararse mediante métodos análogos a aquéllos utilizados para los compuestos conocidos. Así, por ejemplo, el compuesto (VIII) y los enantiómeros del mismo, pueden prepararse utilizando la reacción de Comins, como se describe en Journal American Chemical Society 1994,
10 116, 4719-4728, seguida por la reducción del derivado de la 2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona al derivado de la piperidin-4-ona. La reducción puede efectuarse utilizando hidrógeno y un catalizador metálico, por ejemplo, paladio o un soporte adecuado, por ejemplo, carbono o alúmina. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente tal como un éster, por ejemplo, acetato de etilo.

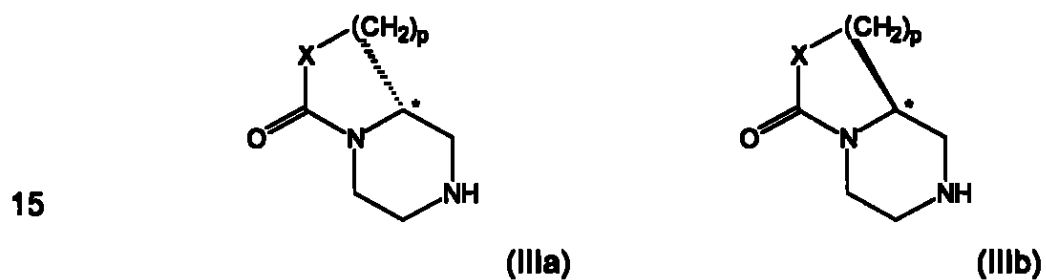
15 Los compuestos de fórmula (IX), en donde R_8 es =O y R_9 es hidrógeno, son compuestos conocidos y pueden prepararse de acuerdo a los procedimientos como se describen en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol 2, N° 11, pp 1357-1360, 1992.

 Los compuestos de fórmula (IX), en donde R_8 es =O y R_9 es
20 hidrógeno, son compuestos novedosos y pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de una amina (XIV) con glioxalato de etilo para obtener los intermediarios (XIII), los cuales pueden convertirse en los intermediarios (XII) de la 4-oxo-tetrahidropiridina, los cuales, a su vez, pueden reducirse a un

intermediario de la fórmula (XI). Tal intermediario (XI) puede hidrolizarse, formando así un intermediario de la fórmula (IX).



Deberá apreciarse por aquellos con experiencia en la técnica, que los compuestos de fórmula (III) contienen un centro quiral (a saber, el átomo de carbono mostrado como * en las fórmulas IIIa y IIIb).

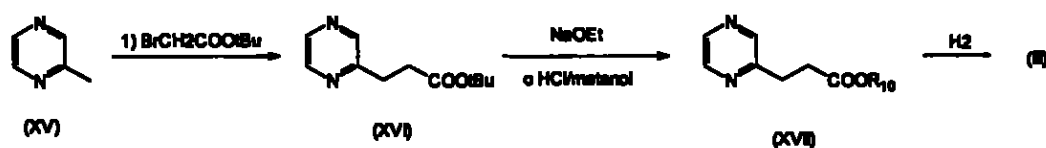


Deberá entenderse que la referencia a los compuestos de fórmula (III), incluye todas las formas estereoisoméricas y todas las mezclas de los mismos.

20 Los compuestos de fórmula (III), son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante métodos análogos a aquéllos utilizados para los compuestos conocidos.

Así, los compuestos de fórmula (III), en donde X es CH₂ y p es 1, pueden prepararse como se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (1998), páginas 3469-3474; o en Journal of Medicinal Chemistry, 2000 Vol 43, N° 10, páginas 1969-1974.

- 5 Así, en una modalidad particular de la invención, los compuestos de fórmula (III), en donde X es CH₂ y p es 1, pueden prepararse haciendo reaccionar la 2-metilpiracina (XV) con un haloacetato de ter-butilo, tal como por ejemplo, bromoacetato de ter-butilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, diisopropilamina de litio en un solvente
- 10 aprótico tal como tetrahidrofurano y a una temperatura de alrededor de -78°, para obtener el compuesto (XVI), el cual puede convertirse en el compuesto (XVII), en donde R₁₀ es metilo o etilo, mediante la reacción con etilato o con clorhidrato de sodio en metanol. El compuesto puede ser reducido posteriormente y ciclizado para obtener el compuesto (III). La reducción
- 15 puede llevarse a cabo mediante calentamiento y utilizando hidrógeno y un catalizador metálico, por ejemplo, paladio.



20

Cuando es deseable aislar un compuesto de fórmula (I), como una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable, esto puede lograrse mediante la reacción del compuesto de fórmula (I) en la forma de la

base libre con una cantidad apropiada de un ácido adecuado y un solvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o metanol), un éster (por ejemplo, acetato de etilo), o un éter (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano).

5 Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I), utilizando métodos convencionales.

10 Los compuestos de fórmula (I), pueden ser aislados fácilmente en asociación con moléculas de solvente mediante la cristalización de, o la evaporación de un solvente apropiado, para proporcionar los solvatos correspondientes.

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), éste puede obtenerse, por ejemplo, mediante la
15 resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I), utilizando los métodos convencionales. Así, por ejemplo, los enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula (I), pueden obtenerse a partir de la mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I), utilizando un procedimiento de HPLC quiral.

20 De manera alterna, los enantiómeros de un compuesto de fórmula general (I), pueden sintetizarse a partir de los intermediarios ópticamente activos apropiados (III), (IV), (V), (VII), (VIII) y (IX), utilizando cualquiera de los procedimientos generales descritos aquí.

Así, por ejemplo, los compuestos quirales (III), (IV) y (VIII), pueden prepararse a partir de los compuestos racémicos (III), (IV) y (VIII) correspondientes, utilizando procedimientos convencionales, tales como formación de sales con un ácido ópticamente activo adecuado. El ácido
5 ópticamente activo adecuado para utilizarse en el procedimiento es el ácido L(+)-mandélico o S-(+)-O-acetilmandélico. Los compuestos quirales (VII) y (IX), pueden prepararse a partir de los compuestos racémicos (VII) y (IX) correspondientes, utilizando procedimientos convencionales tales como formación de sales con una amina ópticamente activa adecuada. Las formas
10 de sal diastereoisoméricas son posteriormente separadas mediante medios convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización y los enantiómeros son posteriormente liberados mediante hidrólisis de las sales diastereoisoméricas.

La invención es ilustrada adicionalmente mediante los siguientes
15 intermediarios y Ejemplos, los cuales no pretenden ser una limitación de la invención.

En los Intermediarios y Ejemplos a menos que se indique de otra manera:

Los puntos de fusión (p. f.), se determinaron en un aparato Buchi
20 m. p., y están sin corregir. T. A. o t. A., se refiere a la temperatura ambiente. Los espectros infrarrojos (IR), se midieron en soluciones de cloroformo o nujol en un instrumento FT-IR. Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN, por sus siglas en inglés), se registraron en instrumentos

Varian a 400 ó 500 MHz, los desplazamientos químicos se reportaron en ppm (δ) utilizando la línea del solvente residual como un patrón interno. Los patrones que se dividen se designaron como s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; b, amplio. Los espectros de masas (MS, por sus siglas en inglés), se tomaron en un espectrómetro de masas VG Quattro. Las rotaciones ópticas se determinaron a 20°C con un instrumento Jasco DIP360 (l = 10 cm, volumen celular = 1 mL, λ = 589 nm). La cromatografía instantánea sobre gel de sílice se llevó a cabo sobre gel de sílice de 230-400 mallas, proporcionado por Merck AG Darmstadt, Alemania. T. l. c., se refiere a la cromatografía de capa fina sobre placas de gel de sílice de 0.25 mm (60F-254 Merck), y se visualizaron con luz UV. Las soluciones se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El cloruro de metileno se redestiló sobre hidruro de calcio y el tetrahidrofurano se redestiló sobre sodio. Las siguientes abreviaturas se utilizan en el texto: AcOEt = acetato de etilo, CH = ciclohexano, DCM = cloruro de metileno, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMF = N,N'-dimetilformamida, Et₂O = éter dietílico, EtOH = etanol, MeOH = metanol, TEA = trietilamina, THF = tetrahidrofurano. El patrón de difracción con polvo de rayos X de una forma cristalina del compuesto de la invención se obtuvo cargando la muestra en el difractómetro (difractómetro de rayos X Siemens D5005) equipado con un goniómetro θ/θ , un contador de centelleo y un monocromador de grafito. El difractómetro se ajustó con los parámetros instrumentales dados a continuación.

Parámetros instrumentales**RADIACION MONOCROMATICA: Cu-1.54056/1.54439****ESCALA 2 θ : 2°-40° 2 θ** **GENERADOR DE VOLTAJE/CORRIENTE: 40kV/50mA****5 TAMAÑO DEL PASO: 0.04° 2 θ** **TIEMPO POR PASO: 2 segundos⁻¹****ROTACION: apagada****RENDIJA DE DIVERGENCIA/ANTIDISPERSION: variable (área fija)****10 SUJETADOR DE LA MUESTRA: sujetador de la muestra TTK (Alan Paar instruments)****TEMPERATURA: 25°C****El espectro obtenido se analizó utilizando el programa de evaluación de datos EVA3.0.****15****INTERMEDIARIO 1****1-(Bencilloxycarbonil)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-dihidro-4-piridona**

20 Una pequeña cantidad de yodo se agregó a una suspensión de virutas de magnesio (13.2 g) en THF seco (300 mL), a t. a., bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación, la mezcla se sometió a reflujo vigorosamente durante 20 minutos. A esta suspensión, se le agregó una solución de 2-bromo-5-fluoro-tolueno al 15% (52.5 mL) en THF anhidro (300

mL). La suspensión se calentó bajo reflujo vigoroso hasta que el color marrón desapareció. La parte remanente de la solución de bromo se agregó gota a gota durante 1 hora a la suspensión sometida a reflujo, la cual se agitó a continuación durante 1 hora adicional. Esta solución del reactivo de Grignard, se agregó a continuación gota a gota a la sal de piridinio obtenida del cloroformiato de bencilo (48.7 mL) y la 4-metoxipiridina (25 mL) en THF seco (900 mL) a -23°C .

La solución obtenida se agitó 1 hora a -20°C , a continuación se calentó gradualmente a 20°C , se agregó una solución de ácido clorhídrico al 10% (560 mL), y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 750 mL).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de carbonato ácido de sodio al 5% (600 mL) y salmuera (600 mL), a continuación se concentró parcialmente *in vacuo*.

Se agregó gota a gota CH (400 mL) durante 1 hora a 20°C , y la mezcla resultante se agitó 30 minutos, y a continuación se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (66 g).

IR (nujol, cm^{-1}): 1726 y 1655 (C=O), 1608 (C=C).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.19 (d, 1H); 7.31-7.18 (m, 5H); 7.08 (m, 2H); 6.94 (dt, 1H); 5.77 (d, 1H); 5.36 (d, 1H); 5.16 (2d, 2H); 3.26 (dd, 1H); 2.32 (d, 1H); 2.26 (s, 3H).

MS (ES/+): $m/z = 340$ $[\text{MH}]^+$.

INTERMEDIARIO 2**2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona****Método A:**

5 Se agregó 4-fluoro-2-metil-benzaldehído (4 g) a una solución de etilen acetal 4-aminobutan-2-ona (3.8 g) en benceno seco (50 mL), y la solución se agitó a t. a., bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, y a continuación se enfrió a t. a. Esta solución se agregó lentamente a una solución sometida a reflujo de

10 ácido p-toluensulfónico (10.6 g) en benceno seco (50 mL) previamente sometido a reflujo durante 1 hora con un aparato Dean-Stark. Después de 3.5 horas, la solución cruda se enfrió y se hizo básica con solución de carbonato de potasio saturado y se tomó con AcOEt (50 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL) y Et₂O (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó y

15 concentró *in vacuo* hasta un aceite espeso amarillo como residuo (7.23 g). Una porción de la mezcla cruda (3 g) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 6N (20 mL), y se agitó a 60°C durante 16 horas. La solución se basificó con carbonato de potasio sólido y se extrajo con DCM (5 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron

20 y concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (2.5 g) como un aceite amarillo espeso.

Método B

Se agregó gota a gota L-selectriuro (solución 1M en THF seco, 210 mL), durante 80 minutos, a una solución del intermediario 1 (50 g) en THF seco (1065 mL), previamente enfriado a -72°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos, se agregó gota a gota una solución de carbonato ácido de sodio al 2% (994 mL), y la solución se extrajo con AcOEt (3 x 994 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (284 mL) y salmuera (568 mL). La fase orgánica se secó y concentró *in vacuo* para obtener la 1-benciloxicarbonil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona como un aceite amarillo pálido, espeso (94 g), el cual se utilizó como un material crudo. Este material (94 g) se disolvió en AcOEt (710 mL), a continuación se agregó Pd/C al 10% (30.5 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se hidrogenó a 1 atmósfera durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se concentró *in vacuo* para proporcionar la 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona cruda como un aceite amarillo. Este material se disolvió en AcOEt (518 mL) a t. a., y se agregó el ácido alcanforsulfónico racémico (48.3 g). La mezcla se agitó a t. a., durante 18 horas, a continuación, el sólido se filtró, se lavó con AcOEt (2 x 50 mL) y se secó *in vacuo* durante 18 horas para proporcionar la 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona, la sal del ácido 10-alcanforsulfónico como un sólido amarillo pálido (68.5 g). P. f.: $167-169^{\circ}\text{C}$.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 9.43 (s amplio, 1H); 9.23 (s amplio, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.19 (m, 2H); 4.97 (d amplio, 1H); 3.6 (m, 2H); 2.87 (m,

3H); 2.66 (m, 1H); 2.53 (m, 2H); 2.37 (s + d, 4H); 2.22 (m, 1H); 1.93 (t, 1H); 1.8 (m, 2H); 1.26 (m, 2H); 1.03 (s, 3H); 0.73 (s, 3H).

Este material (68.5 g), se suspendió en AcOEt (480 mL) y se agitó con carbonato ácido de sodio saturado (274 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua adicional (274 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (31 g) como un aceite amarillo-anaranjado.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.49 (dd, 1H); 7.00 (m, 2H); 3.97 (dd, 1H); 3.27 (m, 1H); 2.82 (dt, 1H); 2.72 (m amplio, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.25 (dt, 1H); 2.18 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z = 208 $[MH]^+$.

INTERMEDIARIO 3

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-feni-4-oxo-piperidin-1-carboxílico)

Se agregó una solución de trifosgeno (1.43 g) disuelta en DCM seco (10 mL) a una solución del intermediario 2 (2.5 g) y DIPEA (8.4 mL) en DCM seco (20 mL), previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0°C durante 2 horas, a continuación se agregaron clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamina (5.63 g) y DIPEA (3.34 mL). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a t. a., durante 14 horas. La mezcla se tomó con AcOEt (50 mL), se lavó con una solución fría de ácido

clorhídrico 1N (3 x 20 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó y se concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/CH 3:7), para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (3.85 g).

5 IR (nujol, cm^{-1}): 1721 y 1641 (C=O).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 7.25 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.90 (dt, 1H); 5.22 (t, 1H); 4.59 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 3.63-3.49 (m, 2H); 2.79 (s, 3H); 2.69 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.26 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z = 491 $[\text{MH}]^+$.

10

INTERMEDIARIO 4

[1-(R)-3,5-bis-trifluorometil-fenil]-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (4a)

y

15 [1-(R)-3,5-bis-trifluorometil-fenil]-etil]-metilamida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (4b)

Método A:

Se agregó gota a gota una solución de trifosgeno (147 mg) disuelta en DCM seco (5 mL) a una solución del intermediario 2 (250 mg) y DIPEA (860 μL) en DCM seco (15 mL), previamente enfriada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, se agregan el clorhidrato de [1-(R)-3,5-bis-trifluorometil-fenil]-etil]-metilamina (503 mg) y DIPEA (320 μL) en

20

acetonitrilo seco (20 mL), y la mezcla se calentó a 70°C durante 16 horas. Se agregaron clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamina (170 mg) y DIPEA (100 µL) adicionales, y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas adicionales. A continuación, la mezcla se deja enfriar a t. a., tomándola con AcOEt (30 mL), se lavó con una solución fría de ácido clorhídrico 1N (3 x 15 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) para proporcionar:

1. intermediario 4a (230 mg) como una espuma blanca,
2. intermediario 4b (231 mg) como una espuma blanca.

INTERMEDIARIO 4a

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.98 (s amplio, 1H); 7.77 (s amplio, 2H); 7.24 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.89 (m, 1H); 5.24 (t, 1H); 5.14 (c, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 2.71 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.57 (d, 3H).

INTERMEDIARIO 4b

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (s amplio, 1H); 7.75 (s amplio, 2H); 7.24 (dd, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.93 (dt, 1H); 5.29 (c, 1H); 5.24 (t, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.70 (s, 3H); 2.50 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 1.54 (d, 3H).

INTERMEDIARIO 4a**Método B**

5 Se agregó una solución de carbonato ácido de sodio saturada (324 mL) a una solución del intermediario 9 (21.6 g) en AcOEt (324 mL), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa acuosa se retroextrajo con AcOEt adicional (216 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar

10 el intermediario 8 como un aceite amarillo, el cual se trató con TEA (19 mL) y AcOEt (114 mL). La solución obtenida se agregó gota a gota durante 40 minutos a una solución de trifosgeno (8 g) en AcOEt (64 mL) previamente enfriada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, mantenida a la temperatura entre 0°C y 8°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C y durante 3 horas a

15 20°C, se agregaron el clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-etil]-metilamina (29.7 g), AcOEt (190 mL) y TEA (38 mL) a la mezcla de reacción, la cual se calentó a continuación a reflujo durante 16 horas. La solución se lavó con solución de hidróxido de sodio al 10% (180 mL), solución de ácido clorhídrico al 1% (4 x 150 mL), agua (3 x 180 mL) y salmuera (180 mL). La

20 capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó a través de una almohadilla de sílice (CH/AcOEt 9:1) para proporcionar el compuesto del título (21.5 g) como un aceite marrón espeso.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.97-7.77 (s amplio + s amplio, 3H); 7.24 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.88 (td, 1H); 5.24 (m, 1H); 5.14 (c, 1H); 3.58 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.49 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.57 (d, 3H).

5

INTERMEDIARIO 5

[1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (5a)

y

[1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (5b)

10

Se agregó una solución de trifosgeno (147 mg) disuelta en DCM seco (5 mL) a una solución del intermediario 2 (250 mg) y DIPEA (860 μ L) en DCM seco (15 mL), previamente enfriada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, se agregó una solución del clorhidrato de [1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamina (510 mg) y DIPEA (320 μ L) en acetonitrilo seco (20 mL), y la mezcla se calentó a 70°C durante 16 horas. A continuación, se agregaron clorhidrato de [1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamina (170 mg) y DIPEA (105 μ L) adicionales. Después de 4 horas adicionales a 70°C, la mezcla se deja enfriar a t. a., se toma con AcOEt (30 mL), se lava con una solución fría de ácido clorhídrico 1N (3 x 15 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta

un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2), para proporcionar:

1. intermediario 5a (234 mg) como una espuma blanca,
2. intermediario 5b (244 mg) como una espuma blanca.

5

INTERMEDIARIO 5a

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.97-7.77 (s amplio + s amplio, 3H);
7.24 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.88 (td, 1H); 5.24 (m, 1H); 5.14 (c, 1H); 3.58 (m,
10 2H); 2.7 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.49 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.57 (d, 3H).

INTERMEDIARIO 5b

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.98 (s amplio, 1H); 7.77 (s amplio,
15 2H); 7.24 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.89 (m, 1H); 5.24 (t, 1H); 5.14 (c, 1H); 3.61
(m, 1H); 3.55 (m, 1H); 2.71 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 2.26 (s, 3H);
1.57 (d, 3H).

INTERMEDIARIOS 6

20 **Ester (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilico del ácido 2-(S)-(4-
fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (6a) y
éster (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilico del ácido 2-(R)-(4-
fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (6b)**

Una solución de 2-bromo-5-fluoro-tolueno (3.68 g) en THF seco (10 mL), se goteó durante 30 minutos, en una mezcla de magnesio (525 mg) y yodo (1 cristal) en THF seco (5 mL), previamente calentada a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 70°C durante 1.5 horas, a continuación se deja enfriar a t. a. Se agrega una solución de cloroformiato de (-)-mentilo (3.53 mL) en THF seco (15 mL) a una solución de 4-metoxipiridina (1.52 mL) en THF seco (35 mL), previamente enfriada a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, la solución que contiene el bromuro de 4-fluoro-2-metil-fenil magnesio, se agregó gota a gota, y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se enfrió mediante la adición de solución de ácido clorhídrico 1M (20 mL), se dejó calentar a t. a., y se agitó a 23°C durante 30 minutos. Después de la extracción con AcOEt (2 x 150 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/THF/tolueno 8:1:1) para proporcionar:

1. intermediario 6a (3.44 g – aceite amarillo)
2. intermediario 6b (530 mg – sólido blanco).

20

INTERMEDIARIO 6a

T. l. c.: CH/THF/tolueno 7:2:1, R_f = 0.59.

IR (nujol, cm^{-1}): 1718 y 1675 (C=O).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.14 (d, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.02 (dd, 1H); 6.95 (m, 1H); 5.68 (d, 1H); 5.34 (d, 1H); 4.47 (m, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.30 (m, 4H); 1.7 (m, 4H); 1.33 (m, 2H); 0.8 (m, 11H).

5

INTERMEDIARIO 6b

P. f.: 117-120°C.

T. l. c.: CH/THF/tolueno 7:2:1, R_f = 0.56.

10

IR (nujol, cm^{-1}): 1718 y 1669 (C=O).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.17 (d, 1H); 7.04-6.94 (m, 3H); 5.70 (d, 1H); 5.35 (d, 1H); 4.42 (m, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.30 (m, 4H); 1.58-1.40 (m, 3H); 1.2-0.7 (m, 8H); 0.51-0.34 (s amplio, 6H):

15

INTERMEDIARIO 7

2-(R)-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

Se agregó metóxido de sodio (100 mg) a una solución del intermediario 6b (170 mg) en MeOH (15 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a reflujo durante dos horas, y el solvente se removi6 *in vacuo*. El residuo se repartió entre agua (10 mL) y AcOEt (15 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt adicional (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10

mL), se secaron y concentraron *in vacuo*, para proporcionar el compuesto del título (145 mg) como un aceite amarillo claro.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.71 (d amplio, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.03 (m, 2H); 4.86 (dd, 1H); 4.77 (d, 1H); 2.42 (dd, 1H); 2.31 (m, 4H).

MS (ES/+): $m/z = 206 [M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 8

2-(R)-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona

10

Se agregó paladio sobre carbón (10% - 74 mg) a una solución del intermediario 7 (145 mg) en MeOH (8 mL) y THF (2 mL). La mezcla se dejó reaccionar con hidrógeno en un reactor a presión (2 atm) durante la noche. Después de enjuagar con nitrógeno, la solución se filtró y el solvente se removió *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 9:1), para proporcionar el compuesto del título (26 mg), como un aceite amarillo. El exceso enantiomérico (90-95%), se detectó mediante HPLC quiral.

T. l. c.: AcOEt/MeOH 9:1, $R_f = 0.2$.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.49 (dd, 1H); 7.00 (m, 2H); 3.97 (dd, 1H); 3.27 (m, 1H); 2.82 (dt, 1H); 2.72 (m amplio, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.25 (dt, 1H); 2.18 (m, 1H).

MS (ES/+): $m/z = 208 [MH]^+$.

20

$[\alpha]_D = +82.1$ ($c = 1.07$, DMSO).

INTERMEDIARIO 9

L-(+)-mandelato de 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona

5

Se agregó una solución del ácido L-(+)-mandélico (22.6 g) en AcOEt (308 mL) a una solución del intermediario 2 (31 g) en AcOEt (308 mL). A continuación, se agregó isopropanol (616 mL), y la solución se concentró *in vacuo* hasta 274 mL. La solución se enfrió a continuación a 0°C y se agregó isopropanol frío adicional (96 mL). El precipitado espeso se agitó bajo nitrógeno durante 5 horas a 0°C, a continuación se filtró y lavó con Et₂O frío (250 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (20.3 g).

P. f.: 82-85°C.

15 RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.51 (dd, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.0 (m, 2H); 4.95 (s, 1H); 4.04 (dd, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.49-2.2 (m, 4H); 2.29 (s, 3H).

HPLC Quiral: sistema de HPLC HP 1100; columna Chiralcel OD-H, 25 cm x 4.6 mm; fase móvil: n-hexano/isopropanol 95:5 + dietilamina al 1%;
20 flujo: 1.3 mL/minuto; detección: 240/215 nm; tiempo de retención 12.07 minutos.

INTERMEDIARIO 10**(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico****5 Método A**

Se agrega una solución de trifosgeno (17 mg) en DCM seco (2 mL) a una solución del intermediario 8 (26 mg) y DIPEA (65 mg) en DCM seco (3 mL), previamente enfriada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de dos horas, se agregó acetonitrilo (10 mL), la temperatura se deja alcanzar la t. a., y el DCM se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. A continuación, se agrega una solución de clorhidrato de 3,5-(bis-trifluorometil-bencil)-metilamina (74 mg) y DIPEA (130 mg) en acetonitrilo (3 mL), y la mezcla se agitó a 23°C durante la noche. El solvente se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en AcOEt (10 mL), y se lavó con solución de ácido clorhídrico 1N (3 x 5 mL), carbonato ácido de sodio al 5% (5 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 1:1), para proporcionar el compuesto del título (50 mg), como un sólido blanco.

20 Método B

Se agregó una solución saturada de carbonato ácido de sodio (348 mL) a una solución del intermediario 9 (23.2 g) en AcOEt (348 mL), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa

acuosa se retroextrajo con AcOEt adicional (230 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar el intermediario 8 (12.31 g), como un aceite amarillo, el cual se trató con TEA (20.5 mL) y AcOEt (123 mL). La solución obtenida se agregó gota a gota durante 40 minutos a una solución de trifosgeno (8 g) en AcOEt (61 mL), previamente enfriada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura entre 0°C y 8°C. Después de agitar durante 2 horas a 20°C, se agregaron clorhidrato de 3,5-(bis-trifluorometil-bencil)-metilamina (28.1 g), AcOEt (184 mL) y TEA (33 mL) a la mezcla de reacción, la cual, a continuación, se agitó durante 2 horas adicionales a 20°C. La solución se lavó con solución de hidróxido de sodio al 10% (3 x 185 mL) y solución de ácido clorhídrico al 1% (3 x 185 mL). La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un crudo (38 g), el cual se purificó a través de una almohadilla de sílice (CH/AcOEt de 9:1 a 1:1), para proporcionar el compuesto del título (24.7 g), como un aceite incoloro.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 7.26 (dd, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.90 (td, 1H); 5.23 (t, 1H); 4.61 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 3.60 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.79 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 2.27 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z =491 [MH]⁺.

INTERMEDIARIO 11

1,4-Dibencil-2-piperacincarboxaldehído

Se agregó una solución de 2,3-dibromopropionato de etilo (6 mL)
5 en tolueno anhidro (50 mL) a una solución de N,N'-dibenciletilendiamina (5 g)
y DIPEA (12 mL) en tolueno anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de Nitrógeno.
La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 21 horas, a continuación se
dejó enfriar a t. a., se diluyó con AcOEt (100 mL), y se lavó con salmuera (3 x
100 mL). El extracto orgánico se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo,
10 el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1), para
proporcionar el 1,4-dibencil-piperacín-2-carboxilato de etilo (5.65 g), como un
aceite amarillo, el cual se utilizó sin cualquier purificación en el siguiente paso.
Se goteó hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno - 29 mL) en una solución
de 1,4-dibencil-piperacín-2-carboxilato de etilo (5.47 g) en tolueno anhidro
15 (110 mL), previamente enfriada a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La
solución se agitó a -78°C durante 1 hora, a continuación se agregó una
solución de hidróxido de sodio al 20% (20 mL), y la mezcla se deja enfriar t. a.
Se agrega solución de hidróxido de sodio al 20% adicional (50 mL), y la
solución se extrajo con Et₂O (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos
20 combinados se secaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar el
compuesto del título (5.33 g) como un producto crudo, el cual se utilizó sin
cualquier purificación adicional en el siguiente paso.

T. l. c.: CH/AcOEt 8:2, R_f = 0.36.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 9.62 (s, 1H); 7.4-7.15 (m, 10H); 3.86 (d, 1H); 3.6 (d, 1H); 3.46 (s, 2H); 3.09 (t amplio, 1H); 2.82 (t, 1H); 2.55-2.45 (m, 2H); 2.4-2.3 (m, 3H).

5

INTERMEDIARIO 12**Hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-6-ona****Método A:**

Se agregó (carbetoximetileno)trifenilfosforano (11.72 g) en dos porciones a una solución del intermediario 11 (4.95 g) en tolueno anhidro (100 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas, a continuación se deja enfriar a t. a., y se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 85:15), para proporcionar el 1,4-dibencil-2-piperacina-3-acrilato de etilo (4.2 g - T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, R_f = 0.36). Se sometió a hidrogenación una solución de 1,4-dibencil-2-piperacina-3-acrilato de etilo (2.84 g) en EtOH absoluto (40 mL) sobre Pd/C al 10% (1.42 g) a 3.5 atmósferas durante 2 días. Después de la filtración, la solución se concentró hasta casi 30 mL y se calentó a 70°C durante 16 horas hasta completar la ciclización. La solución se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM/MeOH 7:3) para proporcionar el compuesto del título (820 mg), como un aceite amarillo pálido.

Método B:

Se goteó hidruro de diisobutilaluminio (1.2M en tolueno - 262 mL) en una solución de 1,4-dibencil-piperacín-2-carboxilato de etilo (48.4 g), sintetizado como se describió previamente en tolueno anhidro (450 mL),
5 previamente enfriada a -78°C bajo una atmósfera de Nitrógeno (la adición de DIBAL-H tomó 1.5 horas y la temperatura interna se mantiene siempre por debajo de -70°C). La solución se agitó a -78°C durante 2 horas, a continuación se agregó una solución de hidróxido de sodio al 10% (500 mL), y la mezcla se deja enfriar a t. a. Se agregó solución de hidróxido de sodio al
10 10% adicional (400 mL), y la solución se extrajo con tolueno (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un volumen de ~100 mL, que contiene 1,4-dibencil-2-piperacincarboxaldehído, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional en el paso siguiente. Se agregó (carbetoximetil)trifenilfosforano (75 g) en dos
15 porciones a la solución previa de 1,4-dibencil-2-piperacincarboxaldehído en tolueno (450 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, a continuación ésta se deja enfriar a t. a., y se lavó con agua (2 x 400 mL) y salmuera (250 mL). La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante
20 cromatografía instantánea (CH/AcOEt 85:15), para proporcionar el 1,4-dibencil-2-piperacín-3-acrilato de etilo (44.8 g - T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, R_f = 0.36). A una solución de 1,4-dibencil-2-piperacín-3-acrilato de etilo (44.8 g) en MeOH (450 mL) bajo una atmósfera de Nitrógeno, se agregó formiato de

amonio (23.2 g) y paladio al 5% sobre carbón (8.96 g). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. Después de la filtración sobre Celite, la solución se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM/MeOH 8:2), para proporcionar el

5 compuesto del título (14.15 g), como un aceite amarillo pálido.

Método C:

Se cargó el intermediario 15 (820 g) y tolueno (1680 g) en un autoclave de acero inoxidable de 5 L, y se agregó paladio sobre carbón (5%,

10 seco - 50 g). El autoclave se volvió inerte con nitrógeno, posteriormente se llenó con hidrógeno a 100 baras, y a continuación se calentó a 100°C. Cuando la presión interna cae a 90 baras, la presión se incrementó a 100 baras nuevamente. Después de que cesó la captación de hidrógeno, el autoclave se enfrió por debajo de 30°C, y la solución de la reacción se

15 removió. El catalizador se filtró a continuación con un embudo buchner y se lavó con tolueno (2 x 200 mL). Después de concentrar el filtrado con un evaporador giratorio, el producto se destiló sobre una columna Vigreux de 15 cm (pf: 115 a 125°C @ 0.07 mbaras), proporcionando el compuesto del título 12 (574 g) como un aceite ligeramente amarillento.

20 T. l. c.: DCM/MeOH 7:3, R_f = 0.17 (detección con ninhidrina).

RMN (CDCl₃): δ (ppm) 4.01 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 3.01 (m, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.6 (dt, 1H); 2.38 (m, 3H); 2.16 (m, 1H); 1.6 (m, 1H).

MS (ES/+): $m/z = 141$ $[M+H]^+$.

INTERMEDIARIOS 13

(8aS)-Hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-6-ona (13a)

5

Y

(8aR)-Hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-6-ona (13b)

Método A:

El intermediario 12 (746 mg) se separó en los enantiómeros, vía
10 HPLC preparativa (Columna: Chiralpack AD de 25 x 2 cm; fase móvil: n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 mL/min; $\lambda = 225$ nm). Así, se obtienen el intermediario 13a (330 mg) y el intermediario 13b (320 mg).

INTERMEDIARIO 13a (ENANTIOMERO 1)

15

HPLC: Columna Chiralpack AD de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ; fase móvil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 mL/minuto; $\lambda = 225$ nm; tiempo de retención 10.7 minutos. Relación 13a/13b = 100:0.

INTERMEDIARIO 13b (ENANTI MER 2)

HPLC : Columna Chiralpack AD de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ; fase móvil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 mL/minuto; λ = 225 nm; tiempo de retención 12.8 minutos. Relación 13a/13b = 0:100.

INTERMEDIARIO 13b**Método B:**

10 Se agregó gota a gota una solución de ácido L-(+)-mandélico (13.03 g) en isopropanol (60 mL) durante 20 minutos en una solución del intermediario 12 (12 g) en isopropanol (60 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. La suspensión se agitó a 23°C durante 2 horas, a continuación se filtró y se lavó con isopropanol adicional (120 mL). El sólido obtenido (relación
15 de enantiómeros 20:80), se recrystalizó tres veces de isopropanol (10 volúmenes) hasta que se detectó una enantioselectividad completa por HPLC. De esta manera, se obtiene el L-(+)-mandelato de (8aR)-hexahidro-pirroló[1,2-a]piracín-6-ona (5.84 g – enantiómero 2). Este material (6.469 g) se disolvió en EtOH (40 mL) y agua (4 mL), y se agitó con una suspensión de la resina
20 IRA68 (112 g – previamente lavada con una solución de hidróxido de sodio 0.05N (370 mL) y agua (4 L) hasta pH neutro), en EtOH (200 mL). La mezcla se agitó a 23°C durante 1.5 horas, a continuación se filtró. La capa orgánica

se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título 13b (3.1 g), como un sólido blanco.

INTERMEDIARIO 13b

5

HPLC: Columna Chiralpack AD de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ; fase móvil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 mL/minuto; λ = 225 nm; tiempo de retención 12.8 minutos. Relación 13a/13b = 0:100.

10

INTERMEDIARIO 13a

Método B:

Una parte de los licores madre (3.48 g con una relación 13a:13b = 63:37), se trató con una suspensión de la resina IRA68 (70 g - previamente lavada con una solución de hidróxido de sodio 0.05N (150 mL) y agua hasta pH neutro) en EtOH (150 mL) y agua (1 mL). La mezcla se agitó a 23°C durante 2 horas, a continuación se filtró. La capa orgánica se concentró *in vacuo* para proporcionar la hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-6-ona libre (1.6 g) como un aceite incoloro. Este material (1.6 g), se disolvió en isopropanol (8 mL), y se trató con una solución de ácido D-(-)-mandélico (1.74 g) en isopropanol (8 mL). La suspensión se agitó a 23°C durante 16 horas, a continuación se filtró y se lavó con isopropanol adicional (120 mL). El sólido obtenido (relación de enantiómeros de 86:14), se recrystalizó tres veces con

isopropanol (10 volúmenes) hasta que se detectó una enantioselectividad completa por HPLC. De esta manera, se obtiene el D-(-)-mandelato de (8aS)-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-6-ona (0.88 g – enantiómero 1). Este material (0.88 g) se disolvió en EtOH (10 mL) y agua (1 mL), y se agitó con una
5 suspensión de la resina IRA68 (15 g - previamente lavada con una solución de hidróxido de sodio 0.05N (50 mL) y agua hasta pH neutro en EtOH (30 mL). La mezcla se agitó a 23°C durante 1 hora, a continuación se filtró. La capa orgánica se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título 13a (0.434 g), como un sólido blanco.

10

INTERMEDIARIO 13a

HPLC: Columna Chiralpack AD de 25 cm x 4.6 mm x 5 µ; fase móvil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 mL/minuto; λ = 225 nm; tiempo de
15 retención 10.7 minutos. Relación 13a/13b = 100:0.

INTERMEDIARIO 14

(3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico

20

Se agregó una solución saturada de carbonato ácido de sodio (15 mL) a una solución del intermediario 9 (1.0 g) en AcOEt (15 mL), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa

acuosa se retroextrajo con AcOEt adicional (10 mL), y las fases orgánicas se recolectaron y se secaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar la base libre de la 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidina (0.550 g), como un aceite amarillo. Se agregó gota a gota una solución de la 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidina (0.550 g) y TEA (20.5 mL) en AcOEt (5.5 mL), durante 40 minutos a una solución de trifosgeno (0.385 g) en AcOEt (2.75 mL), previamente enfriada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a t. a., y se agitó a 23°C durante 2 horas, a continuación se agregó clorhidrato de N-(3,5-dicloro)bencil-metilamina (3.17 g) y TEA (1.860 mL) en AcOEt (8.25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 20°C, a continuación, ésta se lavó con una solución de hidróxido de sodio al 10% (3 x 8 mL), y solución de ácido clorhídrico al 1% (3 x 8 mL). La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó a través de una almohadilla de sílice (CH/AcOEt de 9/1 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título (0.870 g) como un aceite incoloro.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, R_f = 0.40.

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.45 (t, 1H); 7.29 (m, 1H); 7.07 (d, 2H); 7.0-6.94 (m, 2H); 5.16 (dd, 1H); 4.40-4.26 (dd, 2H); 3.55 (m, 2H); 2.76 (s, 3H); 2.75-2.6 (m, 2H); 2.5 (m, 2H); 2.29 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 15

Ester etílico del ácido 3-piracin-2-il-propiónico

Se agregó butillitio (2.5 M en hexano - 2560 mL) durante 2 horas

5 en un matraz de 10 L, cargado con THF (3350 mL) y diisopropilamina (658 g), mientras que la temperatura se mantuvo a 0-5°C con un baño de hielo. La solución de LDA se preenfrió a continuación a -50°C y se agregó una mezcla de metilpiracina (606 g) y THF (590 mL) durante 2 horas bajo agitación vigorosa de -40 a -30°C. La solución aniónica rojo oscuro, es bombeada a

10 continuación a una mezcla enfriada (-60°C) de bromoacetato de ter-butilo (1255 g) y THF (3360 mL) en un reactor de 20 L. Durante la adición de la solución aniónica, la temperatura en el recipiente de reacción no excedió de -55°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a -55°C, y a continuación se transfirió a un reactor de 30 L (la

15 transesterificación y la remoción de los solventes puede hacerse para dos corridas a la vez). Una solución de etilato de sodio (142 g) se disolvió en EtOH (2200 mL), a continuación se agregó a la mezcla anaranjada, y se destilaron aproximadamente 12 L de solventes hasta que se alcanzó una temperatura de 80°C en el cabezal de destilación y 100°C en el líquido en

20 ebullición. La mezcla se enfrió a aproximadamente 30°C, y a continuación se agregaron tolueno (840 mL), AcOEt (840 mL) y agua (1180 mL). Después de la separación de las fases, la capa orgánica se extrajo tres veces con AcOEt (420 mL) y tolueno (170 mL) cada vez. Las fases orgánicas combinadas, se

concentraron a continuación *in vacuo*, y el residuo se destiló sobre una columna Vigreux (pf de 115 a 130°C @; 0.07 mbaras), proporcionando el compuesto del título (579 g).

T. l. c.: CH/EtOAc = 1:1. R_f = 0.36.

5 ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 8.57 (d, 1H); 8.52 (dd, 1H); 8.45 (d, 1H); 4.01 (c, 2H); 3.04 (t, 2H); 2.76 (t, 2H); 1.12 (t, 3H).

MS (ES/+): $m/z = 181 [M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 16

10 **S-(+)-O-acetilmandelato de la (8aS)-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-6-ona**
(enantiómero 1)

Se agregó gota a gota una solución del ácido (S)-(+)-O-acetilmandélico (2.77 g) en acetona (12 mL) a una solución del intermediario 12 (4 g) en acetona (28 mL) a 20°C. La mezcla resultante se sembró para iniciar la precipitación. El precipitado obtenido se agitó a 20°C durante 4 horas, a continuación, se filtró lavando con acetona (12 mL). El sólido se secó *in vacuo* a 40°C durante 18 horas, para proporcionar el compuesto del título (3.44 g), como un sólido blanco.

20 HPLC: Columna Chiralpack AD de 25 x 4.6 x 5 μ m; fase móvil n-hexano/EtOH = 1:1; flujo = 1 ml/minuto; λ = 210 nm; tiempo de retención del compuesto del título 5.42 minutos, enantiómero (8aR) 6.06 minutos. E. e. > 94%.

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 9.5 (amplio, 1H); 7.42 (m, 2H); 7.32 (m, 3H); 5.62 (s, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.14-3.02 (2dd, 2H); 2.80 (dt, 1H); 2.52 (dt, 1H); 2.40 (t, 1H); 2.19 (m, 2H); 2.06 (s, 3H); 2.05 (m, 1H); 1.49 (m, 1H).

5 MS (ES/+): m/z = 141 [M+H-PhCH(OAc)COOH]⁺.

INTERMEDIARIO 17

Ester etílico del ácido (4-fluoro-2-metil-fenilimino)-acético

10 Una solución de glioxalato de etilo (solución al 50% en tolueno - 40.8 mL) en tolueno (180 mL) se calentó a reflujo durante 1.5 horas bajo una atmósfera de Nitrógeno, en un matraz equipado con un aparato Dean Stark. A continuación, se agregó lentamente una solución de 4-fluoro-2-metil-anilina (10 g) en tolueno seco (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3
15 horas, a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (tolueno/CH/AcOEt 4:4:2), para proporcionar el compuesto del título (13.06 g), como un aceite amarillo.

T. l. c.: tolueno/CH/AcOEt 4:4:2, R_f = 0.67.

RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7.8 (s, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.85 (d, 2H); 4.4
20 (c, 2H); 2.35 (s, 3H); 3.3 (t 3H).

MS (ES/+): m/z = 210 [M+H]⁺.

INTERMEDIARI 18**Ester etílico del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
piridin-2-carboxílico**

5 Se agregó eterato de trifluoruro de boro (1.22 mL) a una solución del intermediario 17 (2 g) en DCM anhidro (20 mL) previamente enfriada a -78°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. Después de agitar durante 15 minutos a -78°C, se agregó gota a gota el 1-metoxi-3-trimetilsiloxi-1,3-butadieno (2.67 mL) durante 45 minutos. La solución resultante se agitó a
10 -78°C durante 2 horas, a continuación se agregó TFA (0.74 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación se agregó una solución de carbonato ácido de sodio saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía
15 instantánea (CH/AcOEt de 8:3 a 7:3), para proporcionar el compuesto del título (1.5 g), como un sólido amarillo pálido.

T. l. c.: CH/AcOEt 6:4, R_f = 0.2.

RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7.4 (dd, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.0-6.8 (m, 2H);
5.15 (d, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.1-2.85 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 1.15 (t,
20 3H).

INTERMEDIARIO 19**Ester etílico del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-2-carboxílico**

5 Se agregó gota a gota L-selectriuro (solución 1M en THF seco, 3.96 mL) durante 1 hora a una solución del intermediario 18 (1 g) en THF seco (30 mL), previamente enfriada a -78°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. Después de 1 hora, se agregó gota a gota una solución saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL), y la solución se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Los
10 extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2), para proporcionar el compuesto del título (810 mg), como un sólido blanco.

T. l. c.: CH/AcOEt 6:4, R_f = 0.6.

15 RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7.4 (dd, 1H); 7.1 (dd, 1H); 6.9 (dd, 1H); 6.8 (dt, 1H); 4.2 (c, 2H); 4.15 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.2 (m, 1H); 2.8-2.7 (dd, 2H); 2.6 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 1.2 (t, 3H).

INTERMEDIARIO 20**Acido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-2-carboxílico**

20 Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (241 mg) a una solución del intermediario 19 (300 mg) en MeOH (15 mL) y agua (3 mL), y la

solución resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. La solución se dejó enfriar a t. a., y se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se acidificó hasta pH = 6 con ácido acético, y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar el

5 compuesto del título (230 mg) como un sólido amarillo, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional en el siguiente paso.

MS (ES/+): m/z =252 [M+H]⁺.

INTERMEDIARIO 21

10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-2-carboxílico

Se agregó DIPEA (2.6 mL) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (2.48 g) a una solución del

15 intermediario 20 (1.259 g) en DMF anhidro (25 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. Después de agitar 30 minutos, se agregó clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamina (1.62 g), y la mezcla se agitó a t. a., durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (50 mL), y se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado (30 mL), una solución de

20 carbonato ácido de sodio saturado (30 mL) y salmuera (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1), para proporcionar el compuesto del título (1.59 g) como un aceite amarillo oscuro.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, R_f = 0.25.

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 8.03 (s amplio, 1H); 7.84 (s amplio, 2H); 7.03 (dd, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.64 (td, 1H); 4.80 (d, 1H); 4.67 (m, 1H); 4.29 (d, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 2.74 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 2.4-2.2 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.38 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z =491 [M+H]⁺.

EJEMPLO 1

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-(6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (1a)

Y

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (1b)

Se agregó una solución del intermediario 12 (129 mg) en acetonitrilo anhidro (2 mL) a una solución del intermediario 10 (300 mg) en acetonitrilo anhidro (5 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. La solución se agitó a t. a., durante 15 minutos, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (233 mg). La mezcla se agitó a 23°C durante 2 días. La solución se diluyó con AcOEt (15 mL), y se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio al 5% (15 mL) y salmuera (10 mL). La capa

orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2), para proporcionar dos fracciones:

1. ejemplo 1a (21.9 mg)
2. ejemplo 1b (48 mg).

EJEMPLO 1a

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8: 2, R_f = 0.38.

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.95 (s amplio, 1H); 7.71 (s amplio, 2H); 7.31 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.85 (dt, 1H); 4.89 (m, 1H); 4.55 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.14-3.05 (2m, 1H); 3.12 (m, 1H); 2.96-2.91 (2m, 1H); 2.81 (s, 3H); 2.74 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.26 (2s, 3H); 2.24 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 1.9 (m, 2H); 1.82 (m, 1H); 1.75 (m 1H); 1.72 (m, 2H); 1.51 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z =615 [M+H]⁺.

EJEMPLO 1b

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.28.

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.94 (s, 1H); 7.59 (s, 2H); 7.23 (dd, 1H); 6.89 (dd, 1H); 6.77 (dt, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.36 (d, 1H); 4.14 (d, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.45 (m, 2H); 2.97 (dd, 1H); 2.9 (s, 3H); 2.81 (t amplio, 1H); 2.66 (m,

3H); 2.34 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.75 (t amplio, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.39 (m, 1H).

MS (FAB/NBA) m/z = 615 $[M+H]^+$.

5

EJEMPLO 2

Clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico

10

Se trató una solución del ejemplo 1b (46 mg) en Et₂O seco (2 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 0.083 mL) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se concentró *in vacuo*, y el residuo se trituroó con pentano (2 x 3 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (39.4 mg).

15

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.34 (s amplio, 1H); 7.96 (s amplio, 1H); 7.6 (s amplio, 2H); 7.28 (m, 1H); 6.85 (m, 1H); 6.83 (m, 1H); 4.63 (d, 1H); 4.37 (d amplio, 1H); 4.22 (d amplio, 1H); 4.0 (d amplio, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.7-3.2 (m, 6H); 2.94 (s, 3H); 2.4-2.0 (m, 4H); 2.35 (t, 3H); 2.34 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.8-1.5 (m, 2H).

20

MS (ES/+) m/z = 615 $[M+H-HCl]^+$.

EJEMPL S 3

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-Il)-piperidin-1-carboxílico (3a)

5

Y

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-Il)-piperidin-1-carboxílico (3b)

10

Se agregó el intermediario 13a (259.3 mg) a una solución del intermediario 10 (550 mg) en acetonitrilo anhidro (10 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. La solución se agitó a t. a., durante 30 minutos, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (474.8 mg). La mezcla se agitó a 23°C durante 8 horas. La solución se diluyó con una solución de carbonato ácido de sodio al 5% (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2), para proporcionar dos fracciones:

15

20

1. ejemplo 3a (177 mg)
2. ejemplo 3b (280 mg).

EJEMPL 3a

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.38.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (s, 1H); 7.72 (s, 2H); 7.31 (dd, 1H); 6.95 (dd, 1H); 6.86 (dt, 1H); 4.89 (t, 1H); 4.55 (d, 1H); 4.42 (d, 1H); 3.8 (d, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 3.06 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 2.81 (s, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.23-2.17 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 1.9 (m, 2H); 1.81-1.71 (m, 4H); 1.52 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z = 615 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 3b

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.28.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.94 (s, 1H); 7.59 (s, 2H); 7.23 (dd, 1H); 6.89 (dd, 1H); 6.77 (dt, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.36 (d, 1H); 4.14 (d, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.45 (m, 2H); 2.97 (dd, 1H); 2.9 (s, 3H); 2.81 (t amplio, 1H); 2.66 (m, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.75 (t amplio, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.39 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z = 615 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 4

Clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido

**2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aS)-6-ox -hexahidro-pirrol [1,2-a]-
piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico**

Se trató una solución del ejemplo 3a (50 mg) en Et₂O seco (2
5 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 0.09 mL) a 0°C bajo una atmósfera de
Nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, a
continuación, ésta se concentró *in vacuo*, y el residuo se trituró con pentano (2
x 2 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50.8
mg).

10 RMN (d₆-DMSO): δ ppm 10.96 (s amplio, 1H); 7.99 (s amplio,
1H); 7.81 (s amplio, 2H); 7.39 (m, 1H); 7.01 (dd, 1H); 6.93 (m, 1H); 5.26 (t,
1H); 4.57 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 4.1-3.75 (m amplio, 2H); 3.7-3.5 (m, 4H); 3.2
(m, 1H); 3.16 (m, 1H); 2.95 (s, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.23 (s, 3H);
2.5-2.1 (m, 5H); 1.71 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.25 (m, 1H).

15 MS (ES/+) m/z = 615 [M+H-HCl]⁺.

EJEMPLO 5

**Clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-
20 (4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-
2-il)-piperidin-1-carboxílico**

Se trató una solución del ejemplo 3b (275 mg) en Et₂O seco (5
mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 0.5 mL) a 0°C bajo una atmósfera de

Nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se concentró *in vacuo*, y el residuo se trituró con pentano (2 x 3 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (268 mg).

5 RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 11.1 (s amplio, 1H); 7.95 (s amplio, 1H); 7.6 (s amplio, 2H); 7.26 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.82 (m, 1H); 4.63 (d, 1H); 4.37 (d, 1H); 4.21 (dd, 1H); 3.97 (m, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.21 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.85 (m, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.32 (s, 3H); 2.4-2.1 (m, 5H); 1.97 (m, 1H); 1.69 (c, 1H); 1.57 (m, 1H).

10 MS (ES/+) m/z = 615 $[M+H-HCl]^+$.

HPLC: Columna Chiralpack AD de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ; fase móvil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 mL/minuto; λ = 225 nm; tiempo de retención 8.7 minutos.

15

EJEMPLOS 6

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (6a)

y

20 **(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (6b)**

Se agregó una solución del intermediario 13b (3.1 g) en acetonitrilo anhidro (60 + 50 mL) a una solución del intermediario 10 (7.2 g) en acetonitrilo anhidro (40 mL) bajo una atmósfera de Nitrógeno. La solución se agitó a t. a., durante 20 minutos, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5.6 g). La mezcla se agitó a 23°C durante 13 horas. La solución se diluyó con una solución de carbonato ácido de sodio al 5% (30 mL) y agua (90 mL), se agitó a 23°C durante 10 minutos, a continuación se concentró *in vacuo* para eliminar el acetonitrilo. El residuo se extrajo con AcOEt (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2), para proporcionar dos fracciones:

1. ejemplo 6a (2.0 g)
2. ejemplo 6b (3.67 g).

15

EJEMPLO 6a

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.49.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (s amplio, 1H); 7.72 (s amplio, 2H); 7.31 (t amplio, 1H); 6.95 (dd, 1H); 6.86 (dt, 1H); 4.89 (m, 1H); 4.55 (d, 1H); 4.42 (d, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.14 (m, 2H); 2.92 (m, 1H); 2.82 (s, 3H); 2.75 (m, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.23-2.17 (m, 2H); 2.08 (m, 1H); 1.91-1.7 (m, 6H); 1.52 (m, 1H).

MS (ES/+) $m/z = 615 [M+H]^+$.

EJEMPLO 6b

5 T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, $R_f = 0.33$.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.94 (s, 1H); 7.59 (s, 2H); 7.23 (dd, 1H); 6.89 (dd, 1H); 6.77 (dt, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.36 (d, 1H); 4.14 (d, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.45 (m, 2H); 2.97 (dd, 1H); 2.9 (s, 3H); 2.81 (t amplio, 1H); 2.66 (m, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.75 (t amplio, 1H);
10 1.65 (m, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.39 (m, 1H).

MS (ES/+) $m/z = 615 [M+H]^+$.

EJEMPLO 7

Clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-
15 **(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrololo[1,2-a]-piracin-**
2-Il)-piperidin-1-carboxílico

Se trató una solución del ejemplo 6a (50 mg) en Et₂O seco (2 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 0.09 mL) a 0°C bajo una atmósfera de
20 Nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, a continuación se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con pentano (2 x 2 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50.67 mg).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.96 (s amplio, 1H); 7.98 (s amplio, 1H); 7.81 (s amplio, 2H); 7.38 (m, 1H); 7.01 (dd, 1H); 6.93 (m, 1H); 5.26 (t amplio, 1H); 4.56 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 4.1-3.8 (m amplio, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.49 (d amplio, 2H); 3.21 (m, 2H); 3.13 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 2.5-2.1 (m, 5H); 1.73 (m, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.25 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z = 615 $[M+H-HCl]^+$.

EJEMPLO 8

Clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-
(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-
2-Il)-piperidin-1-carboxílico

Se trató una solución del ejemplo 6b (3.0 g) en Et_2O seco (30 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et_2O - 5.37 mL) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1.5 horas, a continuación pentano (5 mL), y el sólido se filtró. El precipitado se lavó con pentano (20 mL), Et_2O (5 mL) y pentano adicional (15 + 30 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.1 g).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 11.06 (s amplio, 1H); 7.95 (s amplio, 1H); 7.6 (s amplio, 2H); 7.27 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.82 (m, 1H); 4.63 (d, 1H); 4.37 (d, 1H); 4.22 (dd, 1H); 3.97 (m, 2H); 3.56 (m, 4H); 3.21 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.89 (m, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.4-2.1 (m, 5H); 1.91 (m, 1H); 1.72 (c, 1H); 1.57 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z = 615 $[M+H-HCl]^+$.

HPLC: Columna Chiralpack AD de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ; fase móvil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 mL/minuto; λ = 225 nm; tiempo de retención 9.5 minutos.

5

EJEMPLO 9

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracín-2-il)-piperidin-1-carboxílico (9a) y

10 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracín-2-il)-piperidin-1-carboxílico (9b)

Método A:

15 Se agregaron el intermediario 4a (168 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg) a una solución del intermediario 13a (80 mg) en acetonitrilo anhidro (4 mL) bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla se agitó a 23°C durante 14 horas. La solución se diluyó con una solución de carbonato ácido de sodio al 5% (5 mL), y se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL). Los extractos
20 orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 9:1) para proporcionar tres fracciones:

1. ejemplo 9a (18 mg), un sólido blanco

2. mezcla del ejemplo 9a y 9b (160 mg)
3. ejemplo 9b (8 mg), como un sólido blanco.

Método B:

5 Se agregó una solución del intermediario 13a (2.4 g) en acetonitrilo anhidro (80 mL) a una solución del intermediario 4a (5.7 g) en acetonitrilo anhidro (30 mL) bajo una atmósfera de Nitrógeno. Se agregó triacetoxiorohidruro de sodio (4.36 g) en tres porciones cada 15 minutos, y la mezcla se agitó a 23°C durante 22 horas. La solución se diluyó con agua (75
10 mL), y solución de carbonato ácido de sodio saturado (25 mL), y se extrajo con AcOEt (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt/MeOH 50:50:8), para proporcionar cuatro fracciones:

- 15 1. mezcla del ejemplo 9a y ejemplo 9b (1.27 g) en una relación 1:1
2. ejemplo 9b (1.66 g) (relación 9a:9b = 13:87)
 3. ejemplo 9b (420 mg) (relación 9a:9b = 5:95)
 4. ejemplo 9b (800 mg) (relación 9a:9b = 2:98).

20

EJEMPLO 9a

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.55.

MS (ES/+) $m/z = 629 [M+H]^+$.

HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ;
fase móvil NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN de 60:40 a 10:90 en 5 minutos, a
continuación NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN durante 10 minutos; flujo = 0.8
5 mL/minuto; $\lambda = 220$ nm; tiempo de retención 9.27 minutos.

EJEMPLO 9b

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, $R_f = 0.48$.

10 MS (ES/+) $m/z = 629 [M+H]^+$.

HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ;
fase móvil NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN de 60:40 a 10:90 en 5 minutos, a
continuación NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN durante 10 minutos.; flujo = 0.8
mL/minuto; $\lambda = 220$ nm; tiempo de retención 8.84 minutos.

15

EJEMPLO 10

Clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del
ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-
pirrolo[1,2-a]-piracin-2-Il)-piperidin-1-carboxílico

20

Se trató una solución del ejemplo 9a (18 mg) en Et_2O seco (1.3 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et_2O - 32 μL) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, a

continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se lavó con pentano (2 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17.6 mg).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.65 (m amplio, 1H); 7.99 (s, 1H);
 5 7.76 (s, 2H); 7.37 (dd, 1H); 7.01 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 5.24 (m amplio, 1H);
 5.04 (c, 1H); 4.0-3.95 (m amplio, 2H); 3.68 (m, 1H); 3.58 (m, 2H); 3.51 (m, 1H);
 3.24-3.15 (m, 2H); 2.96 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.54 (s, 3H); 2.36-2.13 (m, 6H);
 2.21 (s, 3H); 1.72 (m, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.57 (d, 3H).

MS (ES/+) m/z = 629 $[M+H-HCl]^+$.

10 HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ; fase móvil NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN de 60:40 a 10:90 en 5 minutos, a continuación $NHOAc$ 10 mmol/ CH_3CN 10:90 durante 10 minutos.; flujo = 0.8 mL/minuto; λ = 220 nm; tiempo de retención 9.26 minutos.

15

EJEMPLO 11

Clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico

20

Se trató una solución del ejemplo 9b (8 mg) en Et_2O seco (1 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et_2O - 14 μ L) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se lavó con

pentano (2 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7.6 mg).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.22 (s amplio, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.67 (s, 2H); 7.22 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.81 (t, 1H); 5.31 (c, 1H); 4.2 (dd, 1H);
5 4.0-3.86 (m amplio, 2H); 3.6-3.4 (m, 2H); 3.1-2.7 (m, 4H); 2.73 (s, 3H); 2.4-2.0 (m, 5H); 2.35 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 1.74 (c, 1H); 1.57 (d, 3H); 1.46 (d, 3H).

MS (ES/+) m/z = 629 $[M+H+HCl]^+$.

HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ , fase móvil NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN de 60:40 a 10:90 en 5 minutos, a
10 continuación NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN de 10:90 durante 10 minutos; flujo = 0.8 mL/minuto; λ = 220 nm; tiempo de retención 8.86 minutos.

Columna X-Terra de 4.6 x 100 mm, RP18 3.5 μ m; fase móvil: eluyente A: NH_4HCO_3 5 mM (pH = 8)/ CH_3CN 90/10 – eluyente B: NH_4HCO_3 5 mM (pH = 8)/ CH_3CN 10/90 - Gradiente: de 50% de B al 100% de
15 B en 7.5 minutos; 100% de B durante 0.5 minutos, a continuación 50% de B durante 3 minutos; temperatura de la columna: 40°C; flujo = 1 mL/minuto; λ = 210 nm; tiempo de retención 4.15 minutos.

EJEMPLO 11a

20 **Clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico como la forma cristalina anhidra**

- Se agregó una solución de hidróxido de sodio al 2% (100 mL) a una suspensión del ejemplo 11c (10 g) en AcOEt (150 mL). A continuación, la mezcla de dos fases se agitó durante 10 minutos, y las capas se separaron.
- 5 La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), y se concentró *in vacuo* hasta 40 mL. Se agregó AcOEt (100 mL) a la fase orgánica, la cual, a continuación se concentró *in vacuo* una segunda vez hasta 40 mL. La solución se diluyó adicionalmente con AcOEt (60 mL) y se agregó ácido clorhídrico 5-6N en isopropanol (3 mL). Después de 5 minutos, la solución clara se sembró. La
- 10 precipitación ocurrió en unos pocos minutos, y después de 20 minutos adicionales de agitación, se agregó n-heptano (100 mL) en 10-15 minutos. La mezcla obtenida se agitó 2 horas a 20°C. El sólido se filtró a continuación, se lavó con AcOEt/n-heptano 1/1 (60 mL), y se secó *in vacuo* a 40°C durante 16 horas, para proporcionar el compuesto del título (8.08 g), como un sólido
- 15 blanco. Los datos de la difracción con polvo de rayos X se reportan en el Cuadro 1.

CUADRO 1

- 20 El patrón de difracción con polvo de rayos X del producto del Ejemplo 11a, en términos de la separación d, es como sigue

163
164

5	Angulo (°2 Theta)	valor d (Å)
	3,412	25,87492
	6,87	12,85613
	9,867	8,95664
	12,877	6,86899
	14,274	6,19974
	15,4	5,74895
	16,732	5,29424
	17,323	5,11486
	17,966	4,93311
10	18,521	4,78656
	19,557	4,53525
	22,12	4,01529
	22,382	3,96884
	24,311	3,65818
	27,117	3,28566
	27,836	3,20239
	28,374	3,14292
	28,846	3,0925
	29,372	3,03835
	33,9	2,64214

EJEMPLO 11b

Clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del
15 ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-
pirrolo[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico como la forma cristalina
deshidratada

A 265 mg del ejemplo 11a, se agregaron 3 ml de agua. La
20 suspensión se agitó durante la noche a 25°C, y a continuación se centrifugo
durante 5 minutos a 10000 rpm. El sólido se filtró utilizando un dispositivo de
filtración por centrifugación (Millipore Ultrafree-MC 0.45 µm), para obtener el

1169
1165

compuesto del título (250 mg). Los datos de difracción con polvo de rayos X se reportan en el Cuadro 2

CUADRO 2

5

El patrón de difracción con polvo de rayos X del producto del Ejemplo 11b, en términos de la separación d, es como sigue

CUADRO 2

10	Angulo (°2-Theta)	valor d (Å)
	3,233	27,30972
	6,353	13,90157
	12,14	7,28437
	12,647	6,99378
	13,282	6,6605
	13,5	6,55347
	15,48	5,71928
	16,324	5,42557
	16,779	5,27951
15	17,825	4,97188
	19,022	4,66158
	19,414	4,5685
	19,901	4,45772
	21,339	4,1605
	21,915	4,05245
	22,21	3,99923
	23,161	3,83714
	23,521	3,77915
	24,179	3,67782
20	25,417	3,50136
	26	3,42415
	26,668	3,33994
	28,052	3,17821
	28,553	3,1236
	29,551	3,0203
	31,297	2,85568
	32,8	2,72816
	34,148	2,62353

EJEMPLO 11c

Maleato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico

5

Método A:

Se suspendió el intermediario 16 (25 g) en acetonitrilo (300 mL), a continuación se agregó lentamente TEA (10.4 mL) con el fin de obtener la base libre: el aspecto de la suspensión no cambió cuando se formó como un nuevo precipitado de TEA-sal de mandelato de acetilo. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante 15-20 minutos. Mientras tanto, el intermediario 4a (25 g) se disolvió en acetonitrilo (125 mL), y también se obtuvo una solución que se agregó rápidamente a la suspensión. A continuación, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (15 g), todo a la vez, y la mezcla se mantuvo bajo condiciones de agitación durante 22 horas. El precipitado blanco se filtró y los licores madre se evaporaron a 100 mL. Se agregó AcOEt (250 mL) a la mezcla así obtenida, la solución resultante se lavó con solución de carbonato ácido de sodio acuoso al 4% (2 x 125 mL), y a continuación con solución de cloruro de sodio al 5% (125 mL). La capa orgánica se secó y se evaporó a 100 mL. Se agregó alcohol isopropílico (150 ml), y la mezcla se evaporó nuevamente a 100 mL. Esta operación se repitió. El volumen final de la mezcla se ajustó a 200 mL agregando alcohol isopropílico adicional (100 mL). Se agregó gota a gota una solución de ácido maleico (5.8 g) en alcohol

isopropílico (50 mL) en ca. 10 minutos. La mezcla se sembró y la precipitación ocurrió en unos pocos minutos. La suspensión se agitó 1 hora a 20°C, y se agregó isooctano (250 mL) en 10 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol/isooctano 1/1 (150 mL), y se secó *in vacuo* a 40°C durante 18 horas, proporcionando el compuesto del título (13.75g), como un sólido blanco.

Método B:

Se suspendió el intermediario 16 (1 g) en acetonitrilo (12 mL), a continuación se agregó lentamente TEA (0.415 mL) con el fin de obtener la base libre: el aspecto de la suspensión no cambió como cuando se formó un nuevo precipitado de TEA-sal de mandelato de acetilo. Después de 30 minutos de agitación, la mezcla se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.6 g) más ácido fórmico (0.224 mL).

Mientras tanto, el intermediario 4a (1 g) se disolvió en acetonitrilo (6 mL), y la solución así obtenida se agregó rápidamente a la suspensión, y la mezcla resultante se mantuvo bajo condiciones de agitación durante 18 horas. La suspensión se evaporó hasta un volumen pequeño. Se agregó AcOEt (10 mL) a la mezcla así obtenida, y la solución resultante se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso al 4% (2 x 5 mL), y a continuación con solución de cloruro de sodio al 5% (5 mL). La capa orgánica se secó y se evaporó hasta una espuma blanca. Se agregó alcohol isopropílico (10 mL), y la mezcla se

evaporó nuevamente hasta sequedad. La espuma resultante, una vez más, se disolvió en alcohol isopropílico (8 mL), y se trató gota a gota con una solución de ácido maleico (0.232 g) en alcohol isopropílico (2 mL). Después de 30 minutos, la mezcla se sembró y la precipitación ocurrió en unos pocos minutos. La suspensión se agitó 1 hora a 20°C, y a continuación se agregó gota a gota isooctano (10 mL), durante 5-10 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol/isooctano 1/1 (5 mL), y se secó *in vacuo* a 40°C durante 18 horas, proporcionando el compuesto del título (0.639 g), como un sólido blanco.

HPLC: Columna X-Terra de 4.6 x 100 mm, RP18 3.5 µm; fase móvil: eluyente A: NH₄HCO₃ 5 mM (pH = 8)/CH₃CN 90/10 - eluyente B: NH₄HCO₃ 5mM (pH = 8) /CH₃CN 10/90 - Gradiente: del 50% de B al 100% de B en 7.5 minutos; 100% de B durante 0.5 minutos, a continuación 50% de B durante 3 minutos; temperatura de la columna 40°C; flujo = mL/minuto; λ = 210 nm; tiempo de retención 4.15 minutos, > 99% a/a.

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 7.98 (s amplio, 1H); 7.68 (s amplio, 2H); 7.21 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.81 (dt, 1H); 6.09 (s, 2H); 5.31 (c, 1H); 4.19 (dd, 1H); 3.93 (m, 1H); 3.74 (m amplio, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.45 (m amplio, 1H); 3.30 (m amplio, 2H); 2.93 (t amplio, 1H); 2.79 (t, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.73 (m amplio, 1H); 2.60 (m amplio, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.23 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.04 (d amplio, 1H); 1.98 (d amplio, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.64 (c, 1H); 1.56 (m, 1H); 1.46 (d, 3H).

MS (ES/+): $m/z = 629$ $[MH-HOOCCHCHCOOH]^+$

EJEMPLO 12

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (12a)

y

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (12b)

Método A:

Se agregó el intermediario 13b (220 mg) a una solución del intermediario 4a (504 mg) en acetonitrilo anhidro (10 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. La solución se agitó a t. a., durante 15 minutos, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (422 mg). La mezcla se agitó a 23°C durante 18 horas. La solución se diluyó con una solución de carbonato ácido de sodio al 5% (5 mL), y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 9:1), para proporcionar tres fracciones:

1. ejemplo 12a (125 mg), como un sólido blanco.
2. mezcla del ejemplo 12a y 12b (950 mg)

3. ejemplo 12b (280 mg), como un sólido blanco.

Método B:

Se agregó el intermediario 4a (10.45 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (6.32 g) a una solución del intermediario 13b (4.35 g) en acetonitrilo anhidro (200 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla se agitó a 23°C durante 14 horas. La solución se diluyó con agua (50 mL), y con una solución de carbonato ácido de sodio saturado (30 mL), y se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt/MeOH 50:50:8), para proporcionar esas fracciones como espumas blancas:

1. mezcla de 12a y 12b (1 g) (relación 12a:12b = 75:25)
2. mezcla de 12a y 12b (2.65 g) (relación 12a:12b = 50:50)
- 15 3. ejemplo 12b (2.13 g) - (relación 12a:12b = 16:84)
4. ejemplo 12b (1.4 g) (relación 12a:12b = 6:94)
5. mezcla de 12a y 12b (0.5 g) (relación 12a:12b = 30:70)
6. ejemplo 12a (1.6 g) (relación 12a:12b = 95:5)

20

EJEMPLO 12a

T. l. c.: AcOEt/MeOH 9:1, R_f = 0.24.

MS (ES/+) m/z = 629 [M+H]⁺.

HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ; fase móvil NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN de 60:40 a 10:90 en 5 minutos, a continuación NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN 10:90 durante 10 minutos.; flujo = 0.8 mL/minuto; λ = 220 nm; tiempo de retención 9.28 minutos.

5

EJEMPLO 12b

T. l. c.: AcOEt/MeOH 9:1, R_f = 0.2.

MS (ES/+) m/z = 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus de 25 cm x 4.6 mm x 5 μ ; fase móvil NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN de 60:40 a 10:90 en 5 minutos, a continuación NH_4OAc 10 mmol/ CH_3CN 10:90 durante 10 minutos.; flujo = 0.8 mL/minuto; λ = 220 nm; tiempo de retención 8.86 minutos.

15

EJEMPLO 13

Clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracín-2-il)-piperidin-1-carboxílico

20

Se trató una solución del ejemplo 12a (125 mg) en Et_2O seco (3 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et_2O – 201 μL) a 0°C, bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se trituró dos

17/12

veces con Et₂O/pentano 2:1 (2 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (115 mg).

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.9-10.6 (m amplio, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 7.36 (dt, 1H); 7.0 (dd, 1H); 6.92 (dt, 1H); 5.25 (t amplio, 1H); 5.05 (c, 1H); 3.98 (m, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.58 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.2 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 2.53 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 2.4-2.1 (m, 6H); 1.73 (m, 1H); 1.56 (m, 1H); 1.56 (d, 3H).

MS (ES/+) m/z =629 [M+H-HCl]⁺.

10

EJEMPLO 14

Clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-piracin- 2-il)-piperidin-1-carboxílico

15

Se trató una solución del ejemplo 12b (280 mg) en Et₂O seco (5 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 473 µL) a 0°C, bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se trituró dos veces con Et₂O/pentano 2:1 (2 mL), para proporcionar el compuesto del título

20

como un sólido blanco (245 mg).

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 11.05 (s amplio, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.64 (s, 2H); 7.19 (dt, 1H); 6.9 (dd, 1H); 6.78 (dt, 1H); 5.28 (c, 1H); 4.16 (dd, 1H); 3.53 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.17 (t, 1H); 2.94 (m, 2H); 2.96-2.8 (m, 2H); 2.75 (t,

1H); 2.69 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.3-2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.75 (c, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.43 (d, 3H).

MS (ES/+) m/z = 629 $[M+H-HCl]^+$.

5

EJEMPLO 15

[1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrololo[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (15a)

y

10

[1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrololo[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (15b)

Se agregó el intermediario 13a (250 mg) a una solución del
intermediario 5b (449 mg) en acetonitrilo anhidro (9 mL), bajo una atmósfera
de Nitrógeno. La solución se agitó a t. a., durante 1 hora, a continuación se
agregó triacetoxiborohidruro de sodio (282 mg). La mezcla se agitó a 23°C
durante 16 horas. La solución se diluyó con una solución de carbonato ácido
de sodio al 5% (10 mL), y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos
orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron y
concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante
cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2), para proporcionar tres
fracciones:

1. ejemplo 15a (181 mg), como un sólido blanco.
2. mezcla del ejemplo 15a y 15b (40 mg)
3. ejemplo 15b (218 mg), como un sólido blanco.

5

EJEMPLO 15a

T. 1, c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.46.

MS (ES/+) m/z = 629 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 15b

T. I. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.24.

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 1.45 (m, 1H); 1.47 (d, 3H); 1.65 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.25 (m, 2H); 2.34 (s, 3H); 2.65 (m, 1H); 2.77 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.81 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.74 (m, 2H); 4.13 (dd, 1H); 5.33 (c, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.88 (dd, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.93 (s, 2H).

MS (ES/+) m/z = 629 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 16

**[1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-
II)-piperidin-1-carboxílico (15b)**

5

Se trató una solución del ejemplo 15b (218 mg) en Et₂O seco (1 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 380 µL) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se trituro dos veces con pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (195 mg).

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.60 (s amplio, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.22 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.80 (td, 1H); 5.33 (c, 1H); 4.20 (d amplio, 1H); 3.98 (d amplio, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.14 (t amplio, 1H); 2.96 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.6 (s, 3H); 2.73 (m, 1H); 2.2-2.35 (m, 2H); 2.19 (m, 1H); 2.15 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.95 (dd, 1H); 1.64 (dd, 1H); 1.58 (m, 1H); 1.50 (d, 3H).

EJEMPLO 17

[1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilmetilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-II)-piperidin-1-carboxílico (17a)

Y

**[1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácid 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-
II)-piperidín-1-carboxílico (17b)**

5 Se agregó el intermediario 13b (220 mg) a una solución del
intermediario 5b (500 mg) en acetonitrilo anhidro (10 mL), bajo una atmósfera
de Nitrógeno. La solución se agitó a t. a., durante 30 minutos, a continuación
se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (422 mg). La mezcla se agitó a 23°C
durante 18 horas. La solución se diluyó con una solución de carbonato ácido
10 de sodio al 5% (5 mL), y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos
orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron y
concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante
cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2), para proporcionar dos
fracciones:

- 15 1. ejemplo 17a (160 mg), como un sólido blanco.
 2. ejemplo 17b (243 mg), como un sólido blanco.

EJEMPLO 17a

20 T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.21.

 RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 1.50 (d, 3H); 1.53 (m, 1H); 1.71 (m,
1H); 1.72 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.09
(m, 1H); 2.19 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 2.64 (m, 1H); 2.71 (s, 3H); 2.76 (m, 1H);

2.93 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.74 (m, 2H); 3.88 (m amplio, 1H); 4.85 (dd, 1H); 5.27 (c, 1H); 6.84 (td, 1H); 6.94 (dd, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.69 (s, 2H); 7.95 (s, 1H).

5

EJEMPLO 17b

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.13.

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 1.45 (d, 3H); 1.6-2.27 (m amplio, 10H); 2.3 (s, 3H); 2.61-2.97 (m amplio, 4H); 2.78 (s, 3H); 2.9 (d amplio, 1H); 3.4 (d, 2H); 3.7-3.9 (m amplio, 1H); 4.1 (dd, 1H); 5.27 (c, 1H); 6.72 (td, 1H); 6.84 (dd, 1H); 7.15-7.19 (dd, 1H); 7.5 (s, 2H); 7.89 (s, 1H).

10

EJEMPLO 18

[1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrololo[1,2-a]piracina-2-il)-piperidin-1-carboxílico

15

Se trató una solución del ejemplo 17b (235 mg) en Et₂O seco (4.2 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 411 µL) a 0°C, bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se trituró tres veces con pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (243 mg).

20

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.88 (s amplio, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.23 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.79 (td, 1H); 5.33 (c, 1H); 4.21 (dd, 1H); 3.99 (s amplio, 1H); 3.97 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.54-2.7 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.18 (t, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.84 (s, 3H); 2.7 (t, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.3 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 2.15 (c, 1H); 2.1 (m, 1H); 1.69 (c, 1H); 1.56 (m, 1H); 1.50 (d, 3H).

EJEMPLOS 19

10 **(3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracín-2-il)-piperidin-1-carboxílico (19a) y**

(3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracín-2-il)-piperidin-1-carboxílico (19b)

15

Se agregó el intermediario 13a (40 mg) a una solución del intermediario 14 (100 mg) en acetonitrilo anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de Nitrógeno. La solución se agitó a t. a., durante 15 minutos, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg). La mezcla se agitó a 23°C durante 20 horas. La solución se diluyó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo,

179
178

el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2), para proporcionar dos fracciones:

1. ejemplo 19a (25 mg)
2. ejemplo 19b (40 mg).

5

EJEMPLO 19a

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.36.

MS (ES/+) m/z = 547 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 19b

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.2.

MS (ES/+) m/z = 547 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 20

Clorhidrato de (3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracín-2-Il)-piperidín-1-carboxílico

20

Se trató una solución del ejemplo 19a (25 mg) en Et₂O seco (1 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O – 54 µL) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, a

continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se trituro con Et₂O/pentano 1:1, y a continuación con pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).

RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.95 (s amplio, 1H); 7.44 (s, 2H); 7.35
5 (m, 2H); 7.00 (s, 1H); 6.85 (m, 1H); 5.2-4.8 (m, 1H); 4.4-4.2 (dd, 2H); 4.05-3.5 (m, 10H); 3.2-1.5 (m, 8H); 2.7 (s, 3H); 2.27 (s, 3H).

MS (ES/+) m/z = 547 [M+H-HCl]⁺.

EJEMPLO 21

10 **Clorhidrato de (3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico**

Se trató una solución del ejemplo 19b (40 mg) en Et₂O seco (1
15 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 87 µL) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se trituro con Et₂O/pentano 1:1, y a continuación con pentano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg).

20 RMN (d₆-DMSO): δ (ppm) 10.95 (s amplio, 1H); 7.44 (t, 1H); 7.28 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.93 (td, 1H); 6.89 (s, 2H); 4.49 (d, 1H); 4.19 (d, 1H); 4.16 (d, 1H); 3.97 (m, 2H); 3.6 (dd, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.19 (dd, 1H); 2.94 (m, 1H); 2.90 (s, 3H); 2.86 (dd, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.26

(m, 1H); 2.24 (dd, 1H); 2.23 (dd, 1H); 2.17 (m, 1H); 1.96 (dd, 1H); 1.69 (dd, 1H); 1.58 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z = 547 $[M+H-HCl]^+$.

5

EJEMPLOS 22

(3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (22a) y

10

(3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (22b)

Se agregó el intermediario 13b (40 mg) a una solución del intermediario 14 (100 mg) en acetonitrilo anhidro (5 mL), bajo una atmósfera de Nitrógeno. La solución se agitó a t. a., durante 15 minutos, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg). La mezcla se agitó a 23°C durante 20 horas. La solución se diluyó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado (10 mL), y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2) para proporcionar dos fracciones:

1. ejemplo 22a (23 mg)
2. ejemplo 22b (43 mg).

EJEMPLO 22a

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.36.

5 MS (ES/+) m/z = 547 [M+H]⁺.

EJEMPLO 22b

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.2.

10 MS (ES/+) m/z = 547 [M+H]⁺.

EJEMPLO 23

Clorhidrato de (3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-(8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico

15

Se trató una solución del ejemplo 22a (23 mg) en Et₂O seco (2 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 46 µL) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se trituro con pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg).

20

182
103

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.77 (s amplio, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.14 (m, 2H); 7.03 (dd, 1H); 6.96 (td, 1H); 5.23 (m, 1H); 4.33 (d, 1H); 4.28 (d, 1H); 3.99 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 3.7 (dd, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.6 (dd, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.19 (t, 1H); 3.14 (dd, 1H); 2.93 (m, 1H); 2.71 (s, 3H); 2.4-
5 2.2 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.22 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.6 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z = 547 $[M+H-HCl]^+$.

EJEMPLO 24

10 **Clorhidrato de (3,5-dicloro-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracina-2-Il)-piperidin-1-carboxílico**

Se trató una solución del ejemplo 22b (41 mg) en Et₂O seco (1
15 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 46 μ L) a 0°C bajo una atmósfera de Nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El precipitado se trituro con Et₂O/pentano 1:1, y a continuación con pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg).

20 RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.72 (s amplio, 1H); 7.44 (t, 1H); 7.30 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.91 (m, 1H); 6.89 (s, 2H); 4.49 (d, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.16 (d, 1H); 3.98 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.5 (dd, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.17 (t, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.90 (s, 3H); 2.88 (dd, 1H); 2.74

(dd, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.26 (m, 2H); 2.18 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.72 (m, 1H); 1.58 (m, 1H).

MS (ES/+) m/z = 547 $[M+H-HCl]^+$.

5

EJEMPLOS 25

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-il)-piperidin-2-carboxílico (25a-anti) y

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-il)piperidin-2-carboxílico (25b-syn)

Se agregó el intermediario 13b (10 mg) a una solución del intermediario 21 (150 mg) en acetonitrilo seco (1 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 23°C durante 30 minutos, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (24 mg). La solución se agitó a 23°C durante 16 horas, a continuación se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio al 5% (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2), para proporcionar tres fracciones:

1. ejemplo 25a (C-2 y C-4 configuración anti - 6.5 mg).
2. ejemplo 25a + ejemplo 25b (5.5 mg).

3. ejemplo 25b (C-2 y C-4 configuración syn - 7.3 mg).

EJEMPLO 25a

5 T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.52.

MS (ES/+) m/z = 615 [M+H]⁺.

EJEMPLO 25a

10 T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.39.

MS (ES/+) m/z = 615 [M+H]⁺.

EJEMPLO 26

15 **Clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1, 2-a]piracín-2-il)-piperidin-2-carboxílico (25b-syn)**

20 Se trató el ejemplo 25b (5.4 mg) en Et₂O seco (0.5 mL) con ácido clorhídrico (1M en Et₂O - 0.1 mL), y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con Et₂O (1 mL) y pentano (1 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4 mg).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 1.63 (m, 1H); 1.88 (m amplio, 1H); 2.09 (m amplio, 1H); 2.19 (m, 1H); 2.27 (s, 3H), 2.1-3.8 (13H); 3.11 (s, 3H); 3.95 (m amplio, 1H), 4.02 (d amplio, 1H); 4.35 (s amplio, 1H); 4.94 (m amplio, 1H); 6.91 (dd, 1H); 6.73 (td, 1H); 7.55 (s, 2H); 7.93 (s, 1H); 7.10 (dd, 1H); 10.51 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 27

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-2-Il)-piperidin-2-carboxílico (25b-syn)

Se agregó una solución del intermediario 21 (63 mg) en acetonitrilo anhidro (2 mL) a una solución del intermediario 13a (27 mg) en acetonitrilo anhidro (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 23°C durante 1 hora, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (49 mg). La solución se agitó a 23°C durante 24 horas, a continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio adicional (13.6 mg), y la agitación continuó durante 7 días. La mezcla se diluyó con DCM, y se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado. La capa orgánica se secó y concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 9:1), para proporcionar el compuesto del título (14 mg) como una espuma blanca.

T. l. c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0.28.

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 1.52 (m, 1H); 1.65 (m, 2H); 1.75 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.0-2.2 (m, 2H); 2.06 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.46 (m, 1H); 2.69 (m, 1H); 2.82 (m, 1H); 2.9 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.14 (d amplio, 1H); 4.35 (d amplio, 1H); 4.54 (d amplio, 1H); 6.69 (td, 1H); 6.81 (dd, 1H); 7.04 (dd, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

EJEMPLO 28

Clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-2-Il)-piperidin-2-carboxílico (syn)

Se agregó ácido clorhídrico (1M en Et_2O - 21.5 μL) a una solución de ejemplo 27 (12 mg) en Et_2O seco (1 mL), previamente enfriada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con pentano (2 x 1 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg).

RMN (d_6 -DMSO): δ (ppm) 1.62 (m, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.91 (amplio, 1H); 2.06 (amplio, 1H); 2.1-2.4 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.5 (m, 1H); 2.56 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.7-3.8 (m, 5H); 2.95 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.9 (d amplio, 1H); 3.96 (d amplio, 1H); 4.24 (m amplio, 1H); 4.67 (d amplio, 1H); 6.81 (td, 1H); 6.82 (dd, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.81 (s, 1H);

MS (ES/+) $m/z = 615 [M+H-HCl]^+$.

EJEMPLOS FARMACOLOGICOS

Ejemplos farmacológicos

5

A. Tabletas

Ingrediente activo	10.0 mg
PVP	9 mg
Celulosa Microcristalina	266 mg
Glicolato de Almidón Sódico	12 mg
Estearato de Magnesio	3 mg

10

Ingrediente activo	50 mg
PVP	9 mg
Celulosa Microcristalina	226 mg
Glicolato de Almidón Sódico	12 mg
Estearato de Magnesio	3 mg

15

El ingrediente activo se mezcló con los otros excipientes. La mezcla puede comprimirse para formar tabletas utilizando troqueles apropiados. Las tabletas pueden recubrirse utilizando técnicas y recubrimientos convencionales.

20

B. Cápsulas

Ingrediente activo 25.0 mg
(1-100 mg)

QS

continuación se rellena en cápsulas adecuadas.

10

C. Inyección

2-20 mg/mL

qs a 10 mL

adecuada para la inyección (por ejemplo, amortiguador de citrato en agua estéril para la inyección o NaCl 0.9%).

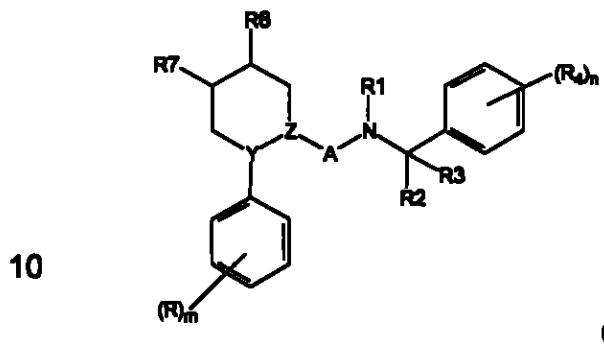
o plástico. La formulación puede administrarse mediante inyección del bolo o infusión, por ejemplo, después de la dilución con D5W o NaCl al 0.9%.

puede determinarse utilizando el método de afinidad de unión al receptor NK₁ midiendo in vitro, la capacidad de los compuestos para desplazar [3H] – sustancia P (SP) de los receptores recombinantes humanos NK₁, expresados en las membranas celulares del Ovario de Hámster Chino (CHO). Los valores de afinidad son expresados como el logaritmo negativo de la constante de inhibición (K_i) de los ligandos desplazadores (pK_i). Los valores de pK_i obtenidos como el promedio de al menos dos determinaciones con los

compuestos representativos de la invención están dentro del intervalo de 9.40 a 11.00.

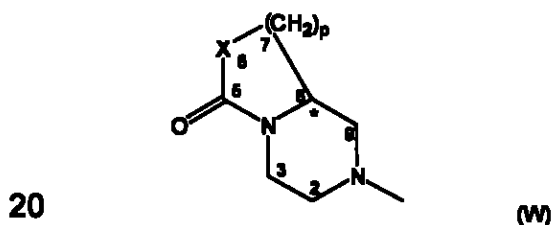
N UVIDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

5 1.- Un compuesto de fórmula (I)



R representa halógeno o alquilo de C₁₋₄; R₁ representa alquilo de C₁₋₄; R₂ o R₃ representan de manera independiente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; R₄ representa trifluorometilo, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, trifluorometoxi o halógeno; R₅ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₇; R₆ es hidrógeno y R₇ es un radical de fórmula (W):

15



o R₈ es un radical de fórmula (W) y R₇ es hidrógeno; X representa CH₂, NR₅ u O; Y representa nitrógeno y Z es CH o Y representa CH y Z es nitrógeno; A representa C(O) o S(O)_q, con la condición de que cuando Y es nitrógeno y Z

es CH, A no es S(O)_q; m es cero o un número entero de 1 a 3; n es un número entero de 1 a 3; p y q son de manera independiente un número entero de 1 a 2; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R₆ es hidrógeno, R₇ es un radical de fórmula (W) e Y es CH y Z es nitrógeno o en donde R₆ es un radical de fórmula (W), R₇ es un hidrógeno e Y es nitrógeno y Z es CH.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque A es C(O).

10 4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque X es CH₂.

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque p es 1.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque cada R₄ es de manera independiente un grupo trifluorometilo o halógeno (por ejemplo, cloro), y n es 2.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque cada R es, de manera
20 independiente, un halógeno (por ejemplo, flúor) o un grupo alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), en donde m es 0, 1 ó 2.

8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R₆ es hidrógeno, R₇ es

un radical de fórmula (W) e Y es CH y Z es nitrógeno o en donde R₆ es un radical de fórmula (W), R₇ es un hidrógeno e Y es nitrógeno y Z es CH; A es C(O) y X es CH₂.

9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque R₆ es hidrógeno, R₇ es un radical de fórmula (W) e Y es CH y Z es nitrógeno, o en donde R₆ es un radical de fórmula (W), R₇ es un hidrógeno e Y es nitrógeno y Z es CH, A es C(O), X es CH₂, R es, de manera independiente un halógeno (por ejemplo, flúor), o un grupo alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo); R₄ es un grupo trifluorometilo; m es 1 ó 2; n es 2 y p es 1.

10.- Un compuesto seleccionado de: (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico; [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico; (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-il)-piperidin-2-carboxílico y enantiómeros, diastereoisómeros de las sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, clorhidrato, metansulfonato o maleato) y solvatos de los mismos.

20 11.- Un compuesto seleccionado de: [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico; [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-

((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico y formas amorfas y cristalinas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, clorhidrato o maleato) y solvatos de los mismos.

12.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque es para el uso en terapia.

13.- El uso de un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicinas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas.

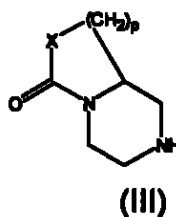
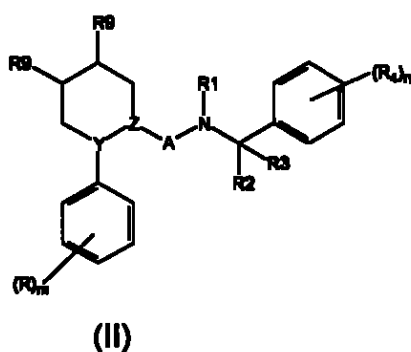
14.- El uso de un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el tratamiento de las condiciones mediadas por las taquicinas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas.

15.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

16.- Un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicinas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 9.

17.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde R_8 es =O y R_9 es hidrógeno o R_8 es hidrógeno y R_9 es =O

5



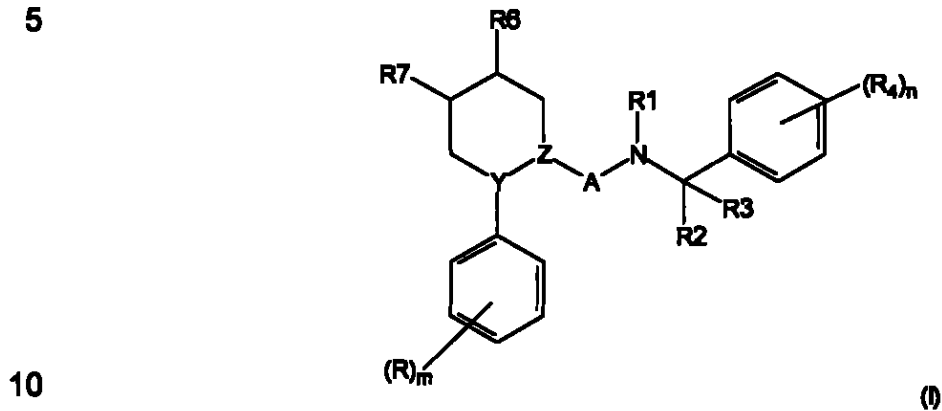
10

con un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo en la presencia de un agente de reducción de metales adecuado, seguido, cuando sea necesario o deseable, por uno o más de los siguientes pasos: i) remover cualquier grupo protector; ii) aislar el compuesto como una sal del mismo; iii) separación de un

15 compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo en los enantiómeros del mismo.

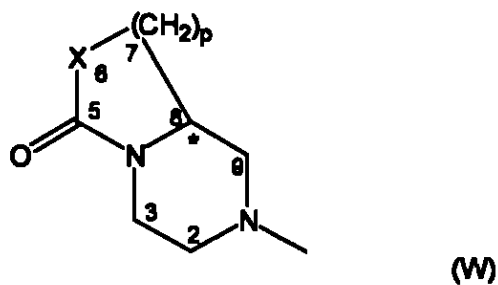
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los derivados de piperidina de fórmula (I):



R representa halógeno o alquilo de C₁₋₄; R₁ representa alquilo de C₁₋₄; R₂ o R₃ de manera independiente representan hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; R₄ representa trifluorometilo, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, trifluorometoxi o halógeno; R₅ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₇; R₆ es

15 hidrógeno y R₇ es un radical de fórmula (W); R₈ es un radical de fórmula (W)



20 y R₇ es hidrógeno; X representa CH₂, NR₅ u O; Y representa Nitrógeno y Z es CH o Y representa CH y Z es Nitrógeno; A representa C(O) o S(O)_q, con la condición de que cuando Y es nitrógeno y Z es CH, A no es S(O)_q; m es cero

o un número entero de 1 a 3; n es un número entero de 1 a 3; p y q son de manera independiente un número entero de 1 a 2; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; los procedimientos para su preparación y su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por las

5 taquicininas.

10

15

20

DH

P04-875F

PATENT COOPERATION TREATY

197
198

CORPORATE INTELLECTUAL	
Received	25 SET 2003
EPONAT	File

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:	Giddings, Peter John GLAXOSMITHKLINE CN925.1 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE Received 19 SEP 2003 ADP
-----	--

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference PI4747		Date of mailing (day/month/year) 17.09.2003	
IMPORTANT NOTIFICATION			
International application No. PCT/EP0301308	International filing date (day/month/year) 10.02.2003	Priority date (day/month/year) 09.02.2002	
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4485	Authorized Officer Ullrich, J Tel. +49 89 2369-8048 
---	---

198
199

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PI4747	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA418)	
International application No. PCT/EP03/01308	International filing date (day/month/year) 10.02.2003	Priority date (day/month/year) 08.02.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D487/04		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 05.08.2003	Date of completion of this report 17.09.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP03/01308**

199
200

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*)

Description, Pages

1-57 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of International preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

200
201

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP03/01308**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 14,16
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14,16 - IA relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13,15,17
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

201
802

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01308

point III:

Claims 14, 16 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

point V:

The present application claims piperidine derivatives being characterized by a specific substitution pattern:

- an N-benzylated carbox/sulfamide side chain
- in ortho position thereto a phenyl radical and
- in para or ortho position an oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin.

As outlined in the description, said compounds are antagonists of the NK1 receptor and may be used in the treatment of CNS disorders.

The references cited in the Inter.Search Report do only constitute back ground art. The specific substitution pattern of the instantly claimed compounds in particular as concerns the oxo-hexahydro-pyrrolo-pyrazin partial structure is neither disclosed nor made available; the requirements of Art.33(2) (3) PCT are deemed to be met.

For the assessment of the present claims 14 and 16 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/EP 03/01308

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/00 C07D498/04 C07D471/04
 //(C07D487/04,241:00,209:00),(C07D498/04,263:00,241:00),
 (C07D487/04,241:00,235:00),(C07D471/04,241:00,221:00),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NO 97 16440 A (JANSSEN) 9 May 1997 (1997-05-09) page 16, line 18 - line 22; claims 1,12	1,13
A	NO 02 00631 A (FUJISAWA) 3 January 2002 (2002-01-03) claims 1,8	1,13
P,A	NO 02 32867 A (GLAXO) 25 April 2002 (2002-04-25) claims 1,9	1,13
P,A	NO 02 055518 A (FUJISAWA) 18 July 2002 (2002-07-18) claims 1,8	1,13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may raise doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (see opposite)
- *O* document relating to an oral disclosure, test, exhibition or other context
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2003

Date of mailing of the international search report

08/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentenhof 2
 NL - 6500 HW Utrecht
 Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 apo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/01308

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 (C07D487/04, 241:00, 239:00), (C07D498/04, 265:00, 241:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (names of data bases and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of one or more other cited documents, each combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completing of the international search

25 Apr 11 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1618 Patentstr. 2
NL - 2200 AD The Hague
Tel. (+31-70) 340-2240, Tx. 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-0216

Authorized officer

Alfaro Faus, I

204
205

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/01308

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 16 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

205
206

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

relation on patent family members

International Application No.

PC1/EP 03/01308

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9716440	A	09-05-1997	AT 188691 T 15-01-2000
		AU 704155 B2 15-04-1999	
		AU 7493296 A 22-05-1997	
		BR 9611184 A 30-03-1999	
		CA 2234096 A1 09-05-1997	
		CZ 9801322 A3 16-09-1998	
		DE 69606196 D1 17-02-2000	
		DE 69606196 T2 21-09-2000	
		EA 980404 A1 29-10-1998	
		WO 9716440 A1 09-05-1997	
		EP 0862566 A1 09-09-1998	
		ES 2143238 T3 01-05-2000	
		GR 3033154 T3 31-08-2000	
		HR 960507 A1 28-02-1998	
		HU 9802985 A2 28-10-1999	
		IL 123962 A 11-01-2001	
		JP 11514634 T 14-12-1999	
		JP 3073238 B2 07-08-2000	
		NO 981534 A 24-06-1998	
		NZ 321575 A 28-05-1999	
		PL 327406 A1 07-12-1998	
		PT 862566 T 30-06-2000	
		SI 862566 T1 30-04-2000	
		TR 9800756 T2 21-07-1998	
		TW 460473 B 21-10-2001	
		US 6197772 B1 06-03-2001	
		US 6521621 B1 18-02-2003	
		US RE37886 E1 15-10-2002	
		ZA 9609090 A 29-04-1998	
WO 0200631	A	03-01-2002	EP 1294700 A2 26-03-2003
			WO 0200631 A2 03-01-2002
			WO 02055518 A1 18-07-2002
WO 0232867	A	25-04-2002	AU 9572301 A 29-04-2002
			WO 0232867 A1 25-04-2002
WO 02055518	A	18-07-2002	EP 1294700 A2 26-03-2003
			WO 0200631 A2 03-01-2002
			WO 02055518 A1 18-07-2002

207
206

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable: 

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04076757 00000000 Folios: 206
Fecha (MM): 2004-08-06 16:56:05
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA-
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

00435

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N°

ASUNTO:	Radicación N°	04-76757
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/01308
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha, 10 SEPT 2004