Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

PCT

21. **EXPEDIENTE No.** 05-112548.

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE AMINA CICLICA, PROCESOS PARA SU PREPARACION, Y COMPOSICION FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** GLAXO GROUP LIMITED.

DOMICILIO Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN.

74. **APODERADO** CARLOS R DUARTE.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Noviembre 04 de 2005.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05- 112548

TITULO: DERIVADOS DE AMINA CICLICA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Noviembre 04 de 2005

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05112548 00000000 Folios: 262
Fecha (AMD): 2005-11-04 10:44:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-12-05

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O 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. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: GUISEPPE ALVARO, LUCA ARISTA, FRANCESCA CARDULLO, LUCILLA D'ADAMO, ALDO FERIANI, RICCARDO GIOVANNINI, CATIA SERI
Dirección: Via Alessandro Fleming 2, 37135 Verona, Italia
Nacionalidad o Domicilio: ITALIANA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/005005 Fecha Mayo 7, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/099143 Fecha Noviembre 18, 2004

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE AMINA CICLICA, PROCESOS PARA SU PREPARACION, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS.**

(7) **Clasificación Internacional (51)** **C07D 211/34, 405/12, 405/04, A61K 31/445, 31/4465, A61P 25/22, 25/00**

(8) **Prioridad**

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Mayo 9, 2003	0310724.0

(9) **Comprobante de pago No.** **82,317** **Fecha** **Octubre 26, 2005**

(10) **ANEXOS**

- [x] 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.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 262
Radicacion : 05112548 00000000
Fecha (AMD): 2005-11-04 10:44:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 82.317
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370494	25/10/2005	2.215.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
		TOTAL : $	443.000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

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

Como Notario Veintisiete de este Círculo hago constar que ésta Fotocopia coincide con su original que he tenido a la vista
17 JUN. 2005
VEINTISIETE
NOTARIA DE BOGOTÁ D.C. COLOMBIA

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 agosto-03.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTR
Traductor e Intérprete Ofi
Inglés - Español - Ingl
Resolución No 2117 del 7 C

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

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 constituída 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.

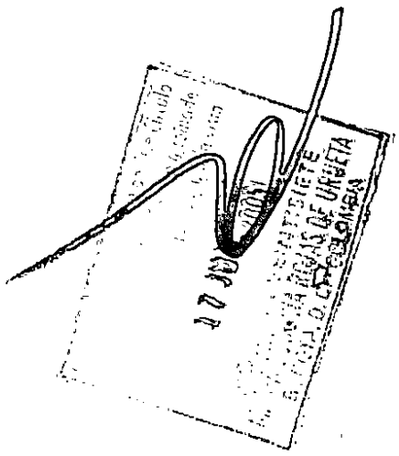
Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

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 ece de agosto del año dos mil tres.

Como Notario Veintisiete del Círculo
Hago constar que ésta Fotocopia coincide
con el original que he tenido a la vista.
17 JUN. 2005
VEINTISIETE
NOTARIA
COLOMBIA

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCRIVENER NOTARIES



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

Certified/Attesté

5. at London/à 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**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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

OLARTERAISBECK

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,

Glaxo Group Limited

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

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

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

Como Notario Veintisiete de este Circulo hago constar que ésta Fotocopia coincide con su original que he tenido a la vista.

JUN. 2003

NOTARIA VEINTISIETE DE BOGOTA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/099143 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 211/34, 405/12, 405/04, A61K 31/445, 31/4465, A61P 25/22, 25/00

(21) International Application Number: PCT/EP2004/005005

(22) International Filing Date: 7 May 2004 (07.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0310724.0 9 May 2003 (09.05.2003) GB

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley 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-37100 Verona (IT). **ARISTA, Luca** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **CARDULLO, Francesca** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **D'ADAMO, Lucilla** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **FERIANI, Aldo** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **GIOVANNINI, Riccardo** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **SERI, Catia** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT).

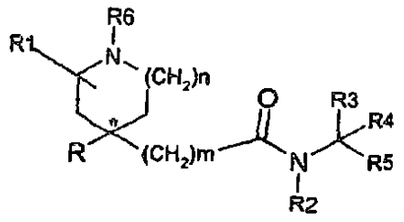
(74) Agent: **GIDDINGS, Peter, John**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, CN925.1, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

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

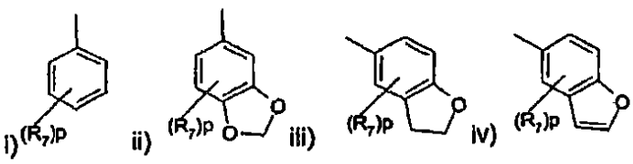
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: CYCLIC AMINE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM



(I)



(57) Abstract: A compound of formula (I) wherein R represents a radical selected from i) ii) iii) iv) where the substituents R1, R2, R3, R4, R4, R_7 and the indices m, n and p are as defined in the description; or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof; processes for their preparation to pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of conditions mediated by tachykinins and/or by selective inhibition of serotonin reuptake transporter protein.

WO 2004/099143 A1

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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

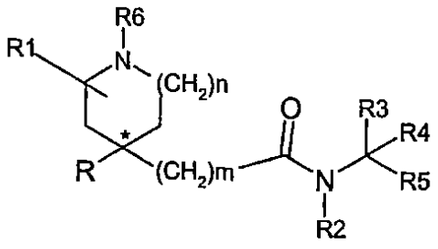
CYCLIC AMINE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

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

WO 20044005256 discloses certain cyclic amine derivatives as tachykinins receptors (expecially Nk1 receptor) antagonists and as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Such compounds are 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.

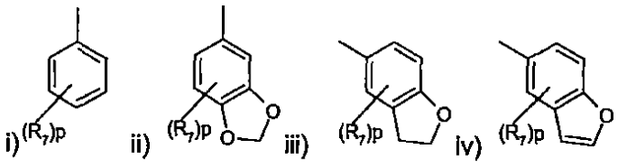
However, in the above cited document there is neither disclosure nor suggestion of any compound as claimed herein.

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



(I)

wherein R represents a radical selected from



in which R_7 is halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy;

p is an integer from 0 to 3;

R_1 represents hydrogen, halogen, cyano, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen, cyano or C_{1-4} alkoxy ;

R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_3 and R_4 independently represent hydrogen, C_{1-4} alkyl or R_3 together with R_4 represent C_{3-7} cycloalkyl;

R_5 represents :

phenyl substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $(SO)_rC_{1-4}$ alkyl,

naphthyl substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $(SO)_rC_{1-4}$ alkyl,

a 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $(SO)_rC_{1-4}$ alkyl or

R_5 is a 5 or 6 membered heteroaryl group substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $(SO)_rC_{1-4}$ alkyl;

R_6 represents hydrogen or $(CH_2)_qR_8$;

R_8 represents hydrogen, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, amine, C_{1-4} alkylamine, $(C_{1-4}$ alkyl$)_2$amine, $OC(O)NR_9R_{10}$ or $C(O)NR_9R_{10}$;

R_9 and R_{10} independently represent hydrogen, C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl;

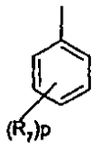
m represents zero or 1;

n is 1 or 2;

q is an integer from 1 to 4;

r is 1 or 2;

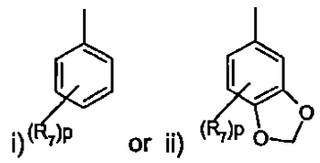
provided that when R_5 is phenyl substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $(SO)_rC_{1-4}$ alkyl, R is not the radical i)



i);

or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

A further embodiment of the invention provides compounds of formula(I) or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof wherein R represents a radical selected from



in which R_7 is halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy;

p is an integer from 0 to 3;

R_1 represents hydrogen, halogen, cyano, C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen, cyano, C_{1-4} alkoxy;

R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_3 and R_4 independently represent hydrogen, C_{1-4} alkyl or R_3 together with R_4 represent C_{3-7} cycloalkyl;

R_5 represents substituted phenyl, substituted naphthyl, a substituted 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group or a substituted 5 or 6 membered heteroaryl group, wherein said groups are substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $(SO)rC_{1-4}$ alkyl;

R_6 represents hydrogen or $(CH_2)qR_8$;

R_8 represents hydrogen, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, amine, C_{1-4} alkylamine, $(C_{1-4}$ alkyl$)_2$amine, $OC(O)NR_9R_{10}$ or $C(O)NR_9R_{10}$;

R_9 and R_{10} independently represent hydrogen, C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl;

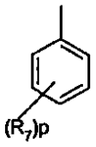
m represents zero or an integer from 1 to 4;

n is 1 or 2;

q is an integer from 1 to 4;

r is 1 or 2;

provided that when R_5 is phenyl substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy , halogen or $(SO)rC_{1-4}$ alkyl, R is not the radical i)

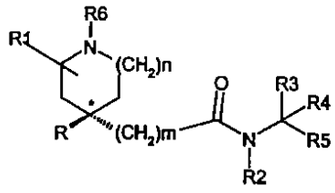


Suitable pharmaceutically acceptable salts of the compounds of general formula (I) include acid addition salts formed with pharmaceutically acceptable organic or inorganic acids, for example hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, alkyl- or arylsulphonates (e.g. methanesulphonates or p-toluenesulphonates),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

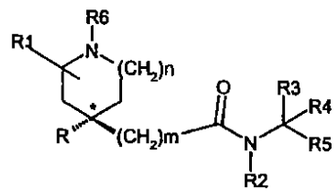
The solvates may, for example, be hydrates.

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

It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of formula (I), when n is 1 and R_1 is not hydrogen or when n is 2, contain at least one asymmetric carbon atom (namely the carbon atom shown as * in formula (I)) and may be represented by formula (1a) and (1b).



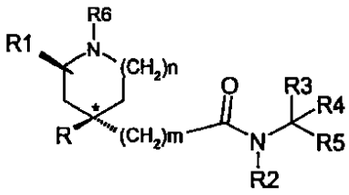
(1a)



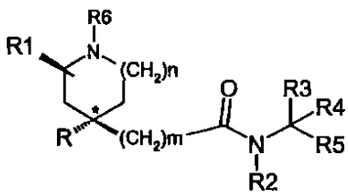
(1b)

The wedge bond indicates that the bond is above the plane of the paper. The broken bond indicates that the bond is below the plane of the paper.

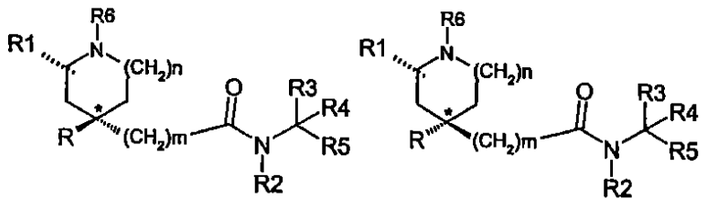
At least two asymmetric carbon atoms are present in the compounds of formula (I) when R_1 is different from hydrogen (namely the carbon atom shown as * in formula (I) and the carbon atom to which the group R1 is attached) and may be represented by formula (1a) (1b), (1c) and (1d).



1a



1b

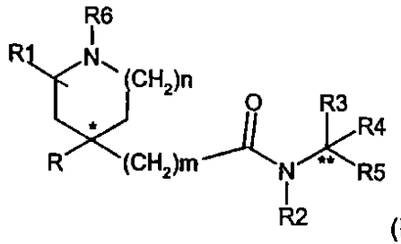


1c 1d

For compounds of the invention wherein m is 1, the configuration of the asymmetric carbon atoms of the compounds shown in formulae 1a and 1d is hereinafter referred to as syn isomer and in formulae 1b and 1c as the anti isomer.

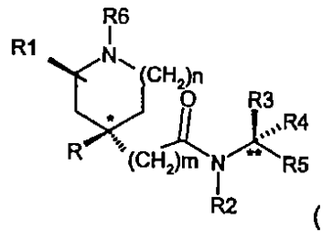
For compounds of the invention wherein m is 0, the configuration of the asymmetric carbon atoms of the compounds shown in formulae 1b and 1c is hereinafter referred to as syn isomer and in formulae 1a and 1d as the anti isomer.

Further asymmetric carbon atoms are possible when R_3 and R_4 are not the same group namely the carbon atom identified as **in the formula(Ia)

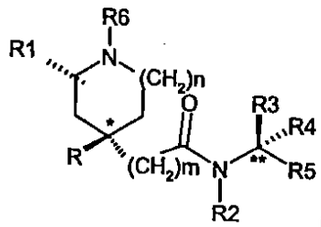


(Ia)

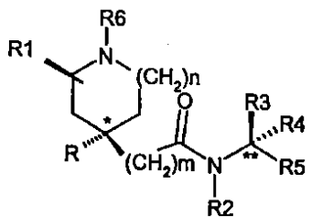
Thus, for example , when R_1 is a group different from hydrogen and R_3 and R_4 are not the same group, at least three asymmetric carbon atoms are present in the compounds of formula (I) and may be represented by formula (1e) (1f), (1g), (1h), 1(i),(1l), (1m) and (1n)



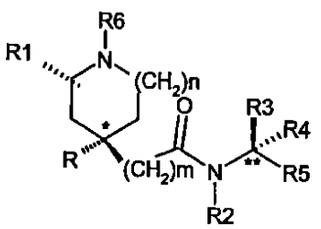
(1e)



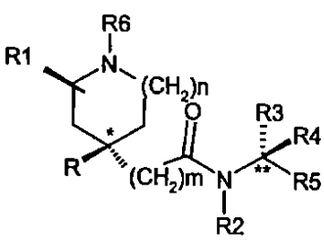
(1f)



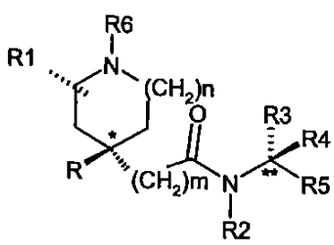
(1g)



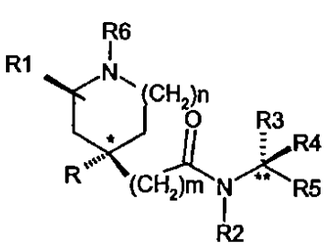
(1h)



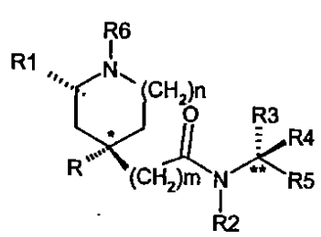
(1i)



(1l)



(1m)



(1n)

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

Furthermore, the compounds of formula(I) may exist in one or more crystalline forms and 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-labeled compounds, which are identical to those recited in formulas I and following, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. 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 ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{123}I and ^{125}I.

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 - labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H, ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, 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 ^{125}I are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, 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 labeled compounds of formula I and following 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 labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

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, tert-butyl.

The term C_{2-4} alkenyl refers to a straight or branched alkylene group containing from 2 to 4 carbon atoms; examples of such groups include ethenyl, 1-propenyl, allyl , butenyl and the like.

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

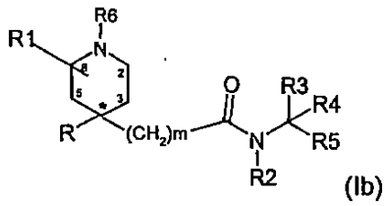
The term C_{3-7} cycloalkyl group means a non aromatic monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 7 carbon atoms such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

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.

When R_5 is a 5 or 6 membered heteroaryl group according to the invention this includes furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,4 oxadiazolyl, 1,2,5-triazinyl or 1,3,5-triazinyl and the like.

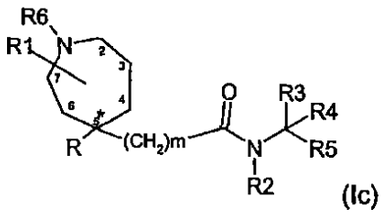
The term 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group refers to a 5,6/6,5 or 6,6 bicyclic ring system, containing at least one heteroatom selected from oxygen, sulphur or nitrogen, which may be saturated, unsaturated or aromatic. The term 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group also refers to a phenyl fused to one 5 or 6 membered heterocyclic group. Example of such groups include benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, benzoxazolyl, 3H-imidazo[4,5-c]pyridin-yl, dihydrophthazinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, imidazo[4,5-b]pyridyl, 1,3-benzo[1,3]dioxolyl, 2H-chromanyl, isochromanyl, 5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidyl, 1,3-benzothiazolyl, 1,4,5,6-tetrahydropyridaziyl, 1,2,3,4,7,8-hexahydropteridinyl, 2-thioxo2,3,6,9-tetrahydro-1H-purin-8-yl, 3,7-dihydro-1H-purin-8-yl, 3,4-dihydropyrimidin-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, benzo[1,3]dioxolyl, 2H-chromenyl, chromanyl, 3,4-dihydrophthalazinyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, 4-oxo-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl, 1,3-dimethyl-6-oxo-2-thioxo-2,3,6,9-tetrahydro-1H-purinyl, 1,2-dihydroisoquinolinyl, 2-oxo-1,3-benzoxazolyl, 2,3-dihydro-5H-1,3-thiazolo[3,2-a]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinazolinyl, 4-oxochromanyl, 1,3-benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, purinyl, furylpyridyl, thiophenylpyrimidyl, thiophenylpyridyl, pyrrolylpiridyl, oxazolylpyridyl, thiazolylpiridyl, 3,4-dihydropyrimidin-1-yl imidazolylpiridyl, quinoliyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl , naphthyridinyl, pyrazolyl[3.4]pyridine, 1,2-dihydroisoquinolinyl, cinnolinyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 4,5.6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophenyl-2-yl, 1,8-naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine, 4,8-dihydroxy-quinolinyl, 1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolinyl or 4-phenyl-[1,2,3]thiadiazolyl and the like.

In the compounds of formula (I) wherein n is 1 the group R_1 may be in position 2, 3, 5 or 6 of the piperidine ring as represented in formula (Ib). Wherein these compounds R_1 in the position 2 or 6 is preferred.



(Ib)

In the compounds of formula (I) wherein n is 2 the group R_1 may be in position 2, 3, 4, 6 or 7 of the ring as represented in formula (Ic)

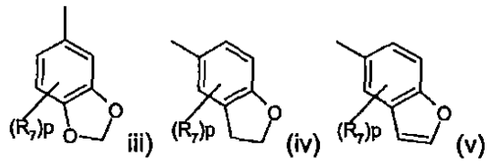


(Ic)

For compounds of formula(I) n is preferably 1.

For compounds of formula(I) m is preferably 1.

R is preferably phenyl in which R_7 is preferably halogen (e.g fluorine or chlorine), cyano, trifluoromethyl, C_{1-4} alkyloxy(e.g methoxy), or C_{1-4} alkyl (e.g methyl) and within this class p is preferably 0 or an integer from 1 to 2 or R is preferably a group selected from



whereIn p is 0.

R_1 is preferably hydrogen, C_{2-4} alkenyl(e.g ethenyl), halogen (e.g. fluorine) or C_{1-4} alkyl (e.g methyl). Within this class those compounds wherein R_1 is in the 1 or 2 position of the piperidine ring are particularly preferred.

R_2 is preferably hydrogen or methyl.

R_3 is preferably hydrogen or methyl.

R_4 is preferably hydrogen or methyl.

When R_5 is substituted phenyl, this is preferably substituted by one or 2 groups selected from halogen (e.g fluorine, bromine or chlorine), cyano, trifluoromethyl or C_{1-4} alkyl (e.g methyl)

When R_5 is substituted naphthyl , this is preferably a 1-naphthyl group substituted by one or 2 groups selected from halogen (e.g fluorine, bromine or chlorine), cyano, trifluoromethyl or C_{1-4} alkyl (e.g methyl).

When R_5 is a substituted 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group this is preferably benzofuranyl (e.g-benzofuran-7-yl or benzofuran-4-yl), benzothiophenyl (e.g benzothiophen-4-yl or benzothiophen-7-yl) indolyl (indol-4-yl or indol-7-yl) or benzoxazolyl, wherein said groups are substituted by one group selected from halogen (e.g fluorine, bromine or chlorine), cyano, trifluoromethyl or C_{1-4} alkyl (e.g methyl).

When R_5 is a substituted 5 or 6 membered heteroaryl group this is preferably furanyl (e.g furan-2-yl or furan-3-yl), thiophenyl or pyrrolyl , wherein said groups are substituted by one group selected from halogen (e.g fluorine, bromine or chlorine), cyano, trifluoromethyl or C_{1-4} alkyl (e.g methyl).

R_6 is preferably hydrogen or C_{1-4} alkyl (e.g methyl).

R_5 is more preferably phenyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl, naphthyl substituted by one or two groups selected

from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl, benzofuranyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl, or R_5 is furanyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl.

A preferred class of compounds of formula(I) includes those wherein n and m is 1.

A further preferred class of compounds is that wherein R_2 ,R_3 and R_4 are independently hydrogen or methyl.

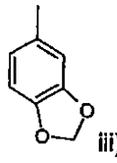
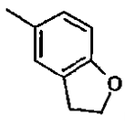
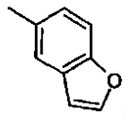
A further preferred class of compounds is that wherein n is 1, m is 1, R_2, R_3 and R_4 are independently hydrogen or methyl and R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl .

A preferred group of compounds of formula(I) includes those wherein n is 1, m is 1, R_2 is hydrogen or methyl, R_3 is hydrogen, R_4 is hydrogen or methyl , R_6 is hydrogen or methyl and R_1 is hydrogen, C_{2-4} alkenyl, halogen or C_{1-4} alkyl at the 1 or 2 position of the piperidine ring.

A further preferred group of compounds of formula(I) includes those wherein n and m are 1, R_2 is hydrogen or methyl, R_3 is hydrogen, R_4 is hydrogen or methyl , R_5 is phenyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl), naphthyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl), benzofuranyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl), or R_5 is furanyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl), or R_5 is benzofuranyl (substituted by a fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl), R_6 is hydrogen or methyl and R_1 is hydrogen, C_{2-4} alkenyl , C_{1-4} alkyl or halogen at the 1 or 2 position of the piperidine ring.

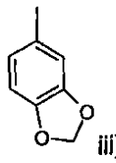
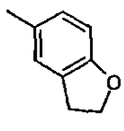
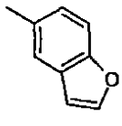
A further preferred group of compounds of formula(I) includes those wherein n and m are 1, R_2 is hydrogen or methyl, R_3 is hydrogen, R_4 is hydrogen or methyl , R_5 is phenyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl), naphthyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl), benzofuranyl (substituted by one or two groups selected from

fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl), or R_5 is furanyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl), or R_5 is benzofuranyl (substituted by a fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl), R_6 is hydrogen or methyl, R_1 is hydrogen, C_{2-4} alkenyl , C_{1-4} alkyl or halogen at the 1 or 2 position of the piperidine ring and R is phenyl in which R_7 is halogen, trifluoromethyl , cyano, C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkyl and p is 0 or an integer from 1 to 2 or R is a group selected from


iii)

(iv)

(v)

wherein p is 0.

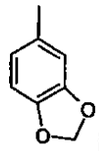
A further preferred group of compounds of formula(I) includes those wherein n and m are 1, R_2 hydrogen or methyl, R_3 is hydrogen, R_4 is hydrogen or methyl , R_5 is phenyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl), naphthyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl), benzofuranyl (substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl) or R_5 is benzofuranyl (substituted by a fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl), R_6 is hydrogen or methyl, R_1 is hydrogen C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkyl or halogen at the 1 or 2 position of the piperidine ring and R is phenyl in which R_7 is halogen, trifluoromethyl , cyano, C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkyl and p is 0 or an integer from 1 to 2 or R is a group selected from

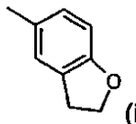

iii)

(iv)

(v)

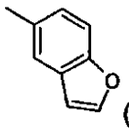
wherein p is 0.

Another further preferred group of compounds of formula(I) includes those wherein n and m are 1, R_2 is hydrogen or methyl, R_3 is hydrogen, R_4 is hydrogen or methyl, R_5 is phenyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine or chlorine, cyano, or methyl, 1-naphthyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine or chlorine, cyano, or methyl, or R_5 is benzofuran-7-yl substituted by a fluorine,

bromine or chlorine, cyano, or methyl, R_6 is hydrogen or methyl, R_1 is hydrogen or ethenyl, fluorine or methyl at the 1 or 2 position of the piperidine ring and R is phenyl in which R_7 is fluorine, methoxy, cyano or methyl and p is 0 or an integer from 1 to 2 or R is a group selected from


iii)


(iv)


(v)

wherein p is 0.

Specific preferred compounds according to the invention are:

N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide(Enantiomer 1);

N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide(Enantiomer 1);

N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide(Enantiomer 2);

2-[4-(1-benzofuran-5-yl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide(Enantiomer 1);

N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-{1-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}acetamide(Enantiomer 1);

N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide(Syn isomer 2, chain enantiomer 1);

N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide(Syn isomer 2, chain enantiomer 1);

or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

It will be appreciated that the chemical compounds can be named in different ways and according to different naming conventions.

The compounds of the invention are antagonists of tachykinin receptors, including substance P and other neurokinins, both in vitro and in vivo and are thus of use in the treatment of conditions mediated by tachykinins, including substance P and other neurokinins.

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 subtance 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.

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.

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

The compounds of the present invention also have activity as selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) and are thus of use in the treatment of conditions mediated by selective inhibition of the serotonin reuptake transporter protein.

Thus, the compounds of the present invention combine dual activity as tachykinin antagonists, including substance P and other neurokinins, and as SSRIs. In particular, the compounds of the invention combine dual activity as NK_1 receptor antagonists and as SSRIs.

NK_1-receptor binding affinity has been determined in vitro in a binding Scintillation proximity assay (SPA) by measuring the compounds' ability to displace [^{125}I]Tyr8-Substance P (SP) from recombinant human NK_1 receptors stably expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell membranes prepared by using a modification of the method described by Beattie D.T. et al. (Br. J. Pharmacol, 116:3149-3157, 1995). Briefly, polystrene Leadseeker WGA-SPA beads (Amersham Biosciences) were mixed with cell membranes in a bead/membrane ratio of 50:1 (w/w) in assay buffer (75 mM Tris pH 7.8, 75 mM NaCl, 4 mM MnCl2, 1 mM EDTA, 0.05% Chaps, 1 mM PMSF). The mixture was placed on ice for 30 minutes to allow the formation of membrane/bead complex before BSA was added to a final concentration of 1%. After another 30 minutes incubation on ice, the bead/membrane complex was washed twice and suspended in assay buffer. [^{125}I]Tyr8-Substance P (2200 Ci/mmol, PerkinElmer) was then added to the bead/membrane complex with a final concentration of 0.4 nM. 30 ul of the resulting mixture was then dispensed to each well of Nalgen NUNC 384-well plate with 1 ul

compound pre-dispensed in DMSO. The plates were then sealed and pulse centrifuged at 1100 rpm. After 3 hours incubation at room temperature with shaking, the plates were centrifuged for 2 min at 1100 rpm and measured in Viewlux imager (PerkinElmer) for 5 minutes with a 618-nm filter. Inhibition of [^{125}I]Tyr8-Substance P binding to NK_1-receptors was measured by the reduction of luminescent signal. IC_{50} values of each compound were determined by an 11-point 3x-dilution inhibition curve. pK_i values were calculated *using the K_D of [^{125}I]Tyr8-Substance P determined in a separate experiment.*

For preferred compounds of the invention NK_1-receptor binding affinity has also been determined in vitro using conventional filtration techniques by measuring the compounds' ability to displace [^{3}H] -substance P SP from recombinant human NK_1 receptors expressed in CHO cell membranes prepared as described above. Briefly, ligand binding was performed in 0.2 ml of 50 mM HEPES, pH 7.4, containing 3 mM $MnCl_2$, 0.02% BSA, 0.5 nM [^{3}H]-Substance P (30-56 Ci/mmol Amersham), a final membrane protein concentration of 30-50 µg/ml, and the test compounds. The incubation proceeded at room temperature for 40 min and was stopped by filtration. Non-specific binding was determined using excess of substance P (1 µM) and represents about 6-10% of the total binding.

Preferred compounds of the invention were further characterised in a functional assay for the determination of their effect to inhibit the intracellular calcium increase induced by SP in Human-NK_1-CHO cells using FLIPR technology. Briefly, after 30 minutes incubation with the cytoplasmic calcium indicator Fluo-4 AM (2µM), cells were washed and incubated in the absence or presence of three or more different concentrations of antagonist for 60 minutes, at 37°C in Hank's balanced salts with 20mM Hepes, and then non-cumulative concentration-response curves of SP (2pM-300nM) was performed. The potency of the antagonist (pK_B value) was calculated from Schild's analysis.

The action of the compounds of the invention at the NK_1 receptor and/or serotonin transporter may be determined by using conventional animal models.

Thus, the ability to bind at the NK_1 receptor and/or serotonin transporter was determined using the guinea pig pup isolation calls model as described by Pettijohn, Psychol. Rep., 1979 and Rupniak et al., Neuropharmacology, 2000.

The anti-anxiety activity obtained by the administration of a compound according to the invention can be demonstrated in the gerbil social interaction model, according to the

method described by Cheeta et al. (Cheeta S. et al., 2001. Brain Research 915: 170-175).

SERT binding affinity has been determined in vitro by the compounds' ability to displace [^{3}H]-citalopram from hSERT-LLCPK cell membranes. For the binding reaction, a final concentrationof 0.25 nM of [^{3}H] citalopram (84 Ci/mmol, Amersham) were incubated with 3-5µg/ml of cell membrane and the compound to be tested at different concentrations (7 concentration points in duplicate) in 50 mM Tris HCl, pH 7.7, containing 120 mM NaCl , 5 mM KCl, 10µM pargyline and 0.1% ascorbic acid. The reaction was performed for 120 min at 22°C and was terminated through GF/B Unifilter (pre-soaked in 0.5 % PEI) using a Cell Harvester (Tomtec). Scintillation fluid was added to each filtered spot and radioactivity was determined using a scintillation counter (TopCount (Packard)). Non-specific binding was determined using paroxetine (10µM) and represents about 2-5% of the total binding. Competition experiments were conducted with duplicate determination for each point. Msat601 software package was used to elaborate the competition binding data. IC_{50} values were converted to K_i values using the Cheng-Prusoff equation and by using the K_D of [^{3}H]citalopram determined in separate experiments.

For preferred compounds of the invention, the inhibitory activity of the compounds at the human serotonin transporter (hSERT) has been determined in vitro using porcine LLCPK cells (ATCC.) stably transfected with the hSERT (hSERT-LLCPK). The cells have been plated onto 96-well plates (10000 cells/well). After 24 hr, cells have been washed in uptake buffer (Hank's balanced salt solution + 20 mM Hepes) and pre-incubated for 10 minutes at 30°C with 50 µl of buffer containing the test compounds. 50 µl of 50 nM [^{3}H] Serotonin (5-HT) solution (final concentration: 25 nM [^{3}H] 5-HT) have been added and plates have been incubated for 7 min at 30°C, during which cells take up radiolabelled 5-HT. Aspirating the solution and rapidly washing the cells with cold buffer has terminated the uptake. The amount of radioactive 5-HT incorporated in the cells has then been measured by adding the scintillation cocktail directly onto the cells and reading the plate in the Top Count. The data have been digitally processed to obtain the pIC_{50} values of the uptake inhibitors.

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 Classification Diseases 10th revision (ICD10).

Thus, for example, depressive states depression includes depressive mood episodes, depressive disorders, bipolar disorders, other mood, psychotic , adjustment disorders, premenstrual and dysphroic disorder(PMDD). Thus, for example, depressive mood episodes include major depressive episodes and mixed episodes. Depressive disorders include Major Depressive Disorder (MDD), single or recurrent episodes (with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features, anxious depression, or postpartum onset), dysthymic disorder (with early or late onset and with or without atypical features) and depressive disorder not otherwise specified. Bipolar disorders include bipolar I and II disorders, cyclothymic disorder and bipolar disorder not otherwise specified. Other mood, psychotic and adjustment disorders include neurotic depression; mood disorders due to general medical conditions including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage, abortion, dementia of the Alzheimer's type (with early or late onset) with depressed mood, vascular dementia with depressed mood; substance-induced mood disorders including, but not limited to, depression induced by alcohol, amphetamines, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, phencyclidines, sedatives, hypnotics, anxiolytics and other substances; schizoaffective disorder of the depressed type; adjustment disorder with depressed mood; adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood.

The term anxiety includes panic attacks, agoraphobia, anxiety disorders, adjustment disorders and separation anxiety disorder and premenstrual dysphroic disorder(PMDD). Thus, for example, anxiety disorders include panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without a history of panic disorder, specific phobia, social phobia (social anxiety disorder), obsessive-compulsive disorder, Acute and posttraumatic stress disorders, generalised anxiety disorders, anxiety disorder due to a general medical condition, substance-Induced anxiety disorder, anxiety disorder not otherwise specified and mixed anxiety-depression disorders. Adjustment disorders include adjustment disorder with anxiety and adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood.

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 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; dysmennorrhoea; menstrual pain; meningitis; arachnoiditis; musculoskeletal pain; low back pain e.g. spinal stenosis; prolapsed disc; sciatica; angina; ankylosing spondyolitis; 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 or sleep disturbances including dysomnia, insomnia, sleep apnea, narcolepsy, and circadian ritmic disorders or in the treatment of sleep disorders and/or sleep disturbances related or due to other disorders.

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

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 of tolerance to and dependence on opiates (e.g. cannabis, heroin, morphine) or benzodiazepines; in the treatment of addiction to cocaine, sedative ipnotic, amphetamine or amphetamine-related drugs (e.g. dextroamphetamine, methylamphetamine) or a combination thereof.

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 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 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.

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 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 intercranial pressure; decreased intercranial 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 ischeamia such as cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fascioliasis; 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) and in the gerbil social interaction model, according to the method described by Cheeta et al. (Cheeta S. et al., 2001. Brain Research 915: 170-175).

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.

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) and/or by selective inhibition of serotonin reuptake.

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 treatment of conditions mediated by tachykinins (including substance P and other neurokinins) and/or by selective inhibition of the serotonin reuptake transporter protein.

In a further aspect there is provided 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 depression and /or anxiety.

In a further aspect there is provided the use of a compound of formula(I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the treatment of depression and /or anxiety.

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 and/or by selective inhibition of the serotonin reuptake transporter protein comprising administration of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect of the present invention there is provided a method for the treatment of a mammal, including man, in particular for the treatment of depression and /or anxiety which method comprises administration of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate 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 glycollate); 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 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.

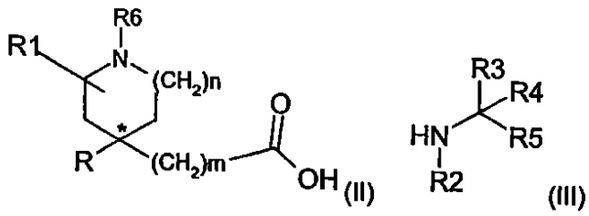
The compounds of the invention may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable 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.
Thus, for parenteral administration a daily dose will typically be in the range of 1 to about 100 mg, preferably 1 to 80 mg per day. For oral administration a daily dose will typically be within the range 1 to 300 mg e.g. 1 to 100 mg.

Compounds of formula (I), and salts and solvates thereof, may be prepared by the general methods outlined hereinafter. In the following description, the groups R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5, , R_6, R_7, R_8, , R_9, , R_{10}, m , n, p and q have the meaning as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

Compounds of formula (I) may be prepared by reaction of an activated derivative of the carboxylic acid (II), wherein R_6 is a nitrogen protecting group or (CH2)qR_8, with amine (III)



(II) (III)

wherein R_2 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or nitrogen protecting group, followed where necessary by removal of any nitrogen protecting group.

Suitable activated derivatives of the carboxyl group include the acyl halide, mixed anhydride, activated ester such as thioester or the derivative formed between the carboxylic acid group and a coupling agent such as that used in peptide chemistry, for example carbonyl diimidazole or dicyclohexylcarbodiimide.

The reaction is preferably carried out in an aprotic solvent such as hydrocarbon, halohydrocarbon such as dichloromethane or an ether such as tetrahydrofuran.

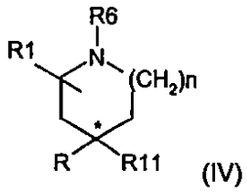
The activated derivatives of the carboxylic acid (II) may be prepared by conventional means. A particular suitable activated derivative for use in this reaction is O-(Benzotriazol-1-yl) –N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate.

The reaction is suitably carried out in a solvent such as NN-dimethylformamide.

Compounds of formula(I), wherein R_2 is C_{1-4} alkyl may be prepared by reaction of a compound of formula(I), in which R_2 is hydrogen, with (C_{1-4} alkyl)L wherein L is a suitable leaving group selected from iodine, bromine in the presence of a base, conveniently in the presence of an inorganic base (e.g sodium hydride).

The reaction is conveniently carried out in a solvent such as NN-dimethylformamide or tetrahydrofuran.

Compounds of formula (II), wherein m is 1 may be prepared by reaction of a derivative (IV), wherein R_{11} is $CH(CN)CO_2R_{12}$ in which R_{12} is a suitable carboxyl protecting group,

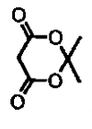


(IV)

with an acid such as for example concentrated sulfuric acid, followed (if it is still necessary) by removal of the carboxyl protecting group R_{12}.

The reaction is conveniently carried out in a solvent such as acetic acid and heating the reaction mixture up to 150°.

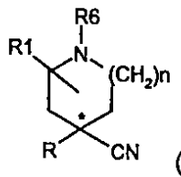
Alternatively compounds of formula(II), wherein m is 1, may be prepared by reaction of a derivative (IV), wherein R_{11} is the group (V),



(V)

in 3-pentanone and water by heating the reaction mixture to reflux. Alternatively, the reaction can be carried out in the presence of an acid such as for example hydrochloric acid and a solvent such as tetrahydrofuran by heating the reaction mixture to reflux.

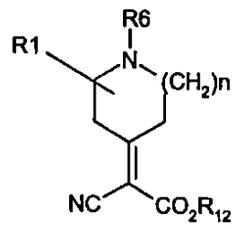
Compounds of formula (II), wherein m is zero , may be prepared by hydrolysis of a cyano derivative (VI) in the presence of a base such as alkaline base (i.e potassium hydroxide).



(VI)

The reaction is suitably carried out in aqueous solvent and with heating.

Compounds of formula (IV), wherein m is 1, R_{11} is $CH(CN)CO_2R_{12}$, in which R_{12} is a suitable carboxyl protecting group, may be prepared by reaction of a compound of formula (VII) with a R-MgL (VIII) , wherein L is a halogen group (i.e bromine)



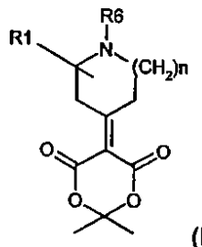
(VII)

R-MgL (VIII)

The reaction conveniently takes place in an aprotic solvent such as a hydrocarbon (e.g toluene), ethers (e.g tetrahydrofuran) and at a temperature within the range 0-25°C, optionally in the presence of Cupper(I) salts such as for example Cupper Iodide.

Suitable carboxyl protecting groups R_{12} for use in the above reactions include alkyl, such as methyl or ethyl, trichloroalkyl, trialkylsilylalkyl, or arylmethyl groups such as benzyl, nitrobenzyl or trityl.

Compounds of formula (IV), wherein R_{11} is the group (V) may be prepared by reaction of a compound of formula (IX)

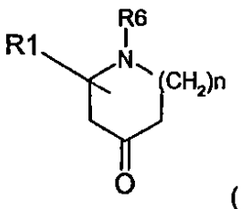


(IX)

with a compound of formula (VIII) , wherein L is a halogen group (e.g bromine) or a compound of RW(VIIIa) in which W is an alkali metal base such as for example litium or magnesium.

The reaction conveniently takes place in an aprotic solvent such as a hydrocarbon (e.g toluene), ethers (e.g tetrahydrofuran) and at a temperature within the range -80-25°C, optionally in the presence of Cupper(I) salts such as for example Cupper Iodide.

Compounds of formula (VII) may be prepared by reaction of a compound of formula (X) with a cyano derivative (XI) wherein R_{12} has the meaning defined above.



(X)

$CNCH_2CO_2R_{12}$ (XI)

Compounds of formula (IX) may be prepared by reaction of a compound of formula (X) with the derivative (V).

Compounds of formulae (VI) and (X) may be prepared with analogous methods to those used for known compounds. Thus, compounds of formula (VI) may be prepared according to the procedure described in Cammack et al., Heterocyclic **23**,73 (1986).

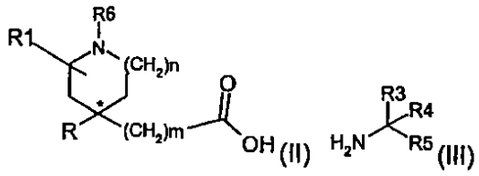
Compounds of formula(X) may be prepared according to the procedure described in WO 2001/000206.

When R_6 and/or R_2 are a nitrogen protecting group, examples of suitable groups include alkoxycarbonyl e.g. t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, arylsulphonyl e.g. phenysulphonyl or 2-trimethylsilylethoxymethyl.

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.

When a specific enantiomer or diastereoisomer of a compound of general formula (I) is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric or diastereosiomeric mixture of a compound of formula (I) using conventional methods. Thus, for example, specific enantiomers or diastereoisomers of the compounds of formula (I) may be obtained from the corresponding enantiomeric or diastereoisomeric mixture of a compound of formula (I) using chiral chromatographic methods such as for example chiral HPLC or chiral SFC (Supercritical Fluid Chromatography).

Alternatively a specific enantiomer or diastereoisomer of a compound of general formula (I) may be synthesised from the appropriate optically active intermediates using any of the general processes described herein.
Thus, in one embodiment of the invention a specific enantiomer or diastereoisomer of compounds of formula (I) may be prepared by reaction of a chiral amine (III) using any of the processes described above for preparing compounds of formula (I) from amine (III).
Thus, for example a specific diastereoisomer of compounds of formula (I), wherein R_2 is hydrogen and R_3 and R_4 are not the same group, may be obtained by reaction of a syn or anti isomer of a compound of formula(II) with a chiral amine of formula(III), wherein R_3 and R_4 are not the same group.



The chiral amine (III) may be prepared from the corresponding racemic amine (III) using any conventional procedures such as salt formation with a suitable optically active acid such as for example (*S*)-methoxyphenylacetic acid or (*R*)-methoxyphenylacetic acid, or using chiral HPLC procedure.

Where it is desired to isolate a compound of formula (I) as a salt, for example a pharmaceutically acceptable salt, this may be achieved by reacting a 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, *tert*-butylmethyl ether or tetrahydrofuran).

In the Intermediates and Examples unless otherwise stated:

Melting points (m.p.) were determined on a Buchi m.p. apparatus and are uncorrected. rt refers to room temperature. 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 300, 400 or 500 MHz, on Bruker instrument at 300 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. The NMR spectra were recorded at temperature ranging from 25 to 90°C; when more than one conformer was detected the chemical shifts for the most abundant one is reported. Mass spectra (MS) were taken on a 4 II triple quadrupole Mass Spectrometer (Micromass UK) or on a Agilent MSD 1100 Mass Spectrometer, operating in ES (+) and ES (-) ionization mode or on a Agilent LC/MSD 1100 Mass Spectrometer, operating in ES (+) and ES (-) ionization mode coupled with HPLC instrument Agilent 1100 Series [LC/MS - ES (+):analysis performed on a Supelcosil ABZ +Plus (33x4.6 mm, 3μm) (mobile phase: 100% [water +0.1% HCO_2H] for 1 min, then from 100% [water +0.1% HCO_2H] to 5% [water +0.1% HCO_2H] and 95% [CH_3CN] in 5 min, finally under these conditions for 2 min; T=40°C; flux= 1 mL/min; LC/MS - ES (-):analysis performed on a Supelcosil ABZ +Plus (33x4.6 mm, 3μm) (mobile phase: 100% [water +0.05% NH_3] for 1 min, then from 100% [water +0.05% NH_3 to 5% [water +0.05% NH_3] and 95% [CH_3CN] in 5 min, finally under these conditions for 2 min; T=40°C; flux= 1 mL/min]. In the mass spectra only one peak in the molecular ion cluster is reported. Optical rotations were

determined at 20°C with a Jasco DIP360 instrument (l=10 cm, cell volume = 1 mL, λ = 589 nm). Flash silica gel chromatography was carried out over silica gel 230-400 mesh supplied by Merck AG Darmstadt, Germany or over Varian Mega Be-Si pre-packed cartridges or over pre-packed Biotage silica cartridges.

HPLC (walk –up) refers to HPLC analysis performed on a Luna C18 (mobile phase: from 100% [water +0.05%TFA] to 5% [water +0.05%TFA] and 95% [CH_3CN +TFA 0.05%] In 8 min; T=40°C; flux= 1 mL/min).

T.l.c. refers to thin layer chromatography on 0.25 mm silica gel plates (60F-254 Merck) and visualized with UV light. For phase separations performed by using microfiltration devices: phase separation cartridge with polypropylene frit by Whatman or Alltech. SCX means: SCX-cartridges (loading 0.75mmol\g) by Varian.

Solutions were dried over anhydrous sodium sulphate.

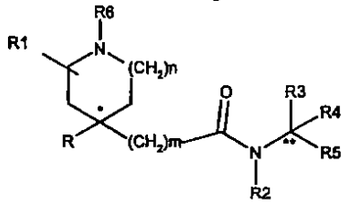
Methylene chloride was redistilled over calcium hydride and tetrahydrofuran was redistilled over sodium.

The following abbreviations are used in the text: AcOEt = ethyl acetate, CH = cyclohexane, DCM = methylene chloride, DIPEA = N,N-diisopropylethylamine, DMF = N,N'-dimethylformamide, Et2O = diethyl ether, EtOH = ethanol, MeOH = methanol, TEA = triethylamine, THF = tetrahydrofuran, TFA = trifluoroacetic acid, CH3CN= acetonitrile, TBTU = O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate,std= saturated.

In the text:

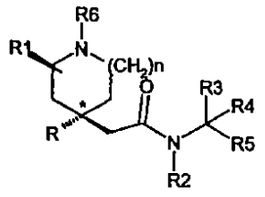
Enantiomer 1 or Enantiomer 2 refers to a single enantiomer whose absolute stereochemistry was not characterised.

Chain enantiomer 1 or chain enantiomer 2 refers to a compound of the invention or an intermediate thereof wherein R_3 and R_4 are not the same group, having a single but not determinated configuration at the carbon atom shown as ** in the formula(Ia)

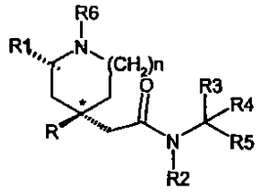


(Ia)

For compounds of the invention wherein m is **1**, **anti isomer** refers to compounds of the invention or intermediate thereof in which the group R_1 is different from hydrogen and wherein the configuration of the carbon atom to which the group R_1 is attached and the configuration of the carbon atom shown as * are represented by formula 1(b) and 1(c).

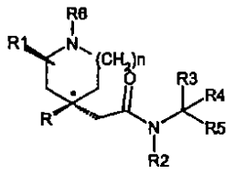


1b

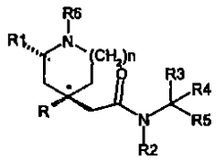


1c

For compounds of the Invention wherein m is 1, **syn isomer** refers to compounds of the invention or Intermediate thereof in which the group R_1 is different from hydrogen and wherein the configuration of the carbon atom to which the group R1 is attached and the configuration of the carbon atom shown as * are represented by formula 1(a) and 1(d).



(1a)



(1d)

Syn isomer 1 or Syn isomer 2 refers to a single isomer having formula(1a) or (1d)

Intermediate 1
methyl 4-bromo-7-fluoro-2-naphthalenecarboxylate

Isoamylnitrite (9.8 mL) dissolved in dimethoxyethane (59 mL) and a solution of 2-amino-4-fluorobenzoic acid (11.5 g) in dimethoxyethane (59 mL) were both added in separate streams at matching rate over 40 min to a refluxing solution of 3-bromo-coumalic acid methyl ester (3.3 g) in dimethoxyethane (55 mL) and catalytic amount of trichloroacetic acid (30 mg). The reaction mixture was heated under reflux for a further 1 h after the end of the additions in order to ensure complete reaction.Then the temperature was decreased to 50°C and toluene (77 mL) was added. The mixture was then cooled to rt, the phases were separated and the organic one was extracted with aqueous 2M NaOH (110 mL), aqueous 5% sodium bisolfite (110 mL), water (110 mL), aqueous 2M HCl (110 mL) and finally water (110 mL).

Solvent was then removed by evaporation under reduced pressure to give a crude which was purified by Biotage Flash Chromatography eluting with CH:AcOEt= 9:1 to give the title compound (650 mg) as a yellow oil.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.66 (s, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.09 (dd, 1H); 7.73 (dt, 1H);3.89 (s, 3H).

Intermediate 2
4-bromo-7-fluoro-2-naphthalenecarboxylic acid

Intermediate **1** (970 mg) was dissolved in THF (20 mL) and water (10 mL) and then $LiOH·H_2O$ (577 mg) was added. The mixture was heated at 80°C for 2h. Then it was cooled to rt and aqueous 2M HCl was added. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the organic extracts were dried and evaporated *under vacuum* to give the title compound (850 mg) as a yellow solid.
NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 13.4 (bs, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.07 (dd, 1H);7.71 (td,1H).

Intermediate 3
4-bromo-7-fluoro-*N*-hydroxy-2-naphthalenecarboxamide

Intermediate **2** (850 mg) was dissolved in DMF (3 mL) and then TBTU (1.32g) and DIPEA (1.9 mL) were added. The mixture was stirred for 30 min under a nitrogen atmophere and then hydroxylamine hydrochloride (286 mg) was added; after stirring for 2 h aqueous std NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The organic phase was then washed with aqueous std $NaHCO_3$, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was triturated with pentane to afford the title compound (360 mg) as a withish solid.
MS (ES/+): m/z=284 $[M+H]^+$.

Intermediate 4
4-bromo-7-fluoro-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate **3** (360 mg) was suspended in fluoro benzene (11 mL) under nitrogen atmosphere at rt and phosphorous tribromide (358 μL) was dropped on the mixture over 5 min. The suspension was refluxed at 80°C for 18h; then it was cooled to rt and aqueous std $NaHCO_3$ was added and the aqueous phase extracted with AcOEt. The organic extracts were collected, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by biotage flash cromathography eluting with CH:AcOEt=98:2 to afford the title compound (200 mg) as a pale brown solid.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.66 (s, 1H); 8.32 (dd, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.84 (dt, 1H).

Intermediate 5

4-ethenyl-7-fluoro-2-naphthalenecarbonitrile

A solution of intermediate **4** (25 mg), TETRAKIS (triphenylphosphine) Palladium (0) (5 mg), tributyl(ethenyl)stannane (32 μL) and one crystal of hydroquinone in dry toluene (1 mL) was heated at 110°C for 4h. The mixture was then cooled to rt and aqueous std $NaHCO_3$ and AcOEt were added; the organic phase was separated, washed with aqueous 10% KF, dried and evaporated *under vacuum* to give the crude. It was then purified by flash cromatography eluting by CH:AcOEt=9:1, to give the title compound (14 mg) as a yellow solid.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.51 (s, 1H); 8.40 (dd, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.92 (dd, 1H); 7.70 (td, 1H); 7.57 (dd, 3H); 6.07 (d, 1H); 5.65 (d, 1H).

Intermediate 6

7-fluoro-4-formyl-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate **5** (14 mg) was dissolved in THF (1.5 mL) and water (0.3 mL); aqueous 4% osmium tetroxide solution (22 μL) and sodium periodate (30 mg) were added and the solution was vigorously stirred at rt and under nitrogen atmosphere for 4 h. Then a 5% solution of sodium methabisolfite in aqueous std $NaHCO_3$ was added; the organic phase was extracted with AcOEt, dried and evaporated *under vacuum* to give the title compound (14 mg) as a pale yellow solid.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 10.38 (s, 1H); 9.23 (dd, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.03 (dd, 1H);7.87 (td, 1H).

Intermediate 7

7-fluoro-4-[(methylamino)methyl]-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate **6** (124 mg) was suspended in dry MeOH (6 mL) under a nitrogen atmosphere and then methylamine 2.0M solution in MeOH (1.6 mL) was added. The mixture was stirred at rt for 2 h; then potassium boron hydride (66 mg) was added in three portions and the solution was stirred for further 2 h. Aqueous std NH4Cl and AcOEt were added, the organic phase separated, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by SCX cartridge to afford the title compound (100 mg) as a yellow solid.

MS (ES/+): m/z=215 $[M+H]^+$.

Intermediate 8
3-bromo-*N*-methyl-*N*-(methyloxy)-1-naphthalenecarboxamide

A solution of 3-bromo-1-naphthalenecarboxylic acid (1 g), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (1.97 g) and DIPEA (2.35 mL) in anhydrous DMF (5 ml) was stirred at rt for 30 min under a Nitrogen atmosphere. *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (465 mg) was added and the mixture stirred at rt for 2 h. The mixture was washed with aqueous 5% $NaHCO_3$, the organic layer was dried, concentrated *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (CH/AcOEt 2:8) to give the title compound (986 mg) as a white foam.

NMR (acetone-d_6): δ (ppm) 8.22 (s, 1H); 7.97-7.60 (m, 4H); 7.65 (d, 1H); 3.50 (bs, 3H); 3.38 (bs, 3H).

Intermediate 9
1-(3-bromo-1-naphthalenyl)ethanone

Intermediate **8** (986 mg) was dissolved in dry THF (3 mL) at 0°C under nitrogen atmosphere and then methyl magnesium bromide 3.0M solution in Et2O (2.8 mL) was added; the solution was stirred under these conditions for 2h. Aqueous std NH4Cl and AcOEt were added, the organic phase separated, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by flash chromatography eluting with CH:AcOEt=9:1 to afford the title compound (753 mg) as a solid.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.6 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.0 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.6 (m, 2H); 2.8 (s, 3H).

Intermediate 10
4-acetyl-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate **9** (367 mg) was dissolved in dry DMF (2.5 mL) and then pyridine (360 µl) and copper cyanide (396 mg) were added.The mixture was heated at 150°C for 48 h.

Aqueous std NH4Cl, aqueous NH_4OH (1 mL), and AcOEt were added, the organic phase separated, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by flash cromathography eluting with CH:AcOEt=9:1 to afford the title compound (122 mg) as a yellow solid.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.7 (d, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.0 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 7.8 (t, 1H); 7.6 (t, 1H); 2.8 (s, 3H).

Intermediate 11
4-[1-(methylamino)ethyl]-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate **10** (210 mg) was suspended in dry MeOH (3 mL) under a nitrogen atmosphere and then methylamine 2.0M solution in MeOH (2.7 mL) was added. The mixture was stirred at rt overnight; then potassium boron hydride (59 mg) was added in three portions and the solution was stirred for further 1,5 h. Aqueous std NH4Cl and AcOEt were added, the organic phase separated, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by SCX cartridge to afford the title compound (128 mg) as a yellow oil.

MS (ES/+): m/z=211 $[M+H]^+$.

Intermediate 12 and Intermediate 13
4-[1-(methylamino)ethyl]-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1)
4-[1-(methylamino)ethyl]-2-naphthalenecarbonitrile Enantiomer 2)

To a solution of intermediate **11** (2.6 g) in acetone (18 mL), a solution of (*S*)-methoxyphenylacetic acid (2.0 g) in acetone (18 mL) was added. The thick suspension was heated at 56°C for 40 minutes then it was stirred at rt overnight. The slurry was filtered and the solid residue (2.15 g) was triturated in acetone (12 mL) by heating to reflux 1 h and cooling to rt. The suspension was filtered and the solid residue (1.8 g) was triturated again twice as described above with acetone to give (*S*)-methoxyphenylacetic acid salt of 4-[1-(methylamino)ethyl]-2-naphthalenecarbonitrile (1.3 g). The solid was stirred in a mixture of aqueous 1 M NaOH (20 mL) and DCM (20 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound intermediate **12** (0.760 g) as a colourless oil.

The mother liquors from the precipitation and first trituration were collected, concentrated *in vacuo*, treated with aqueous 1 M NaOH (20 mL) and extracted with DCM (20 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give a colourless oil (1.49 g);it was then treated with (*R*)-methoxyphenylacetic acid (1.18 g) in acetone (2 x 5 mL) as described above (one precipitation and two triturations) to give (*R*)-methoxyphenylacetic acid salt of 4-[1-(methylamino)ethyl]-2-naphthalenecarbonitrile (1.2 g). This solid was stirred in a mixture of aqueous 1 M NaOH (10 mL) and DCM (10 mL). The organic phase

was washed with brine (20 mL), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound intermediate **13** (0.720 g) as colourless oil.

Intermediate 12 (Enantiomer 1):

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.22 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.93 (dd, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.66 (td, 1H); 7.59 (td, 1H); 4.50 (q, 1H); 2.4 (s, 3H); 1.48 (d, 3H).
MS (ES/+): m/z=211 $[M+H]^+$.
$[\alpha]_D$= +119,6 (c=0.98, CH_3CN)
HPLC analytical conditions: column: Chiralcel OD 5 μM, 25 x 4.6mm; mobile phase: A: n-hexane; B: Isopropanol + 0.1% Isopropylamine ;gradient isocratic 3% B; flow rate= 1 mL/min; UV wavelenghtr range : 200-400 nm; analysis time:30 min; retention time = 14.6 minutes; purity (a/a %) = 98.6%.

Intermediate 13 (Enantiomer 2):

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.22 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.93 (dd, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.66 (td, 1H); 7.59 (td, 1H); 4.50 (q, 1H); 2.4 (s, 3H); 1.48 (d, 3H).
MS (ES/+): m/z=211 $[M+H]^+$.
$[\alpha]_D$= -118,6 (c=1.095, CH_3CN)
HPLC analytical conditions: column: Chiralcel OD 5 μM, 25 x 4.6mm; mobile phase: A: n-hexane; B: Isopropanol + 0.1% Isopropylamine ;gradient isocratic 3% B; flow rate= 1 mL/min; UV wavelenghtr range : 200-400 nm; analysis time:30 min; retention time = 17.6 minutes; purity (a/a %) = 98.4%.

Intermediate 14
[1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amine
A solution of 3-chloro-naphthalenecarbaldehyde (1.93 g) in dry THF (12 mL) was added dropwise to lithium bis(trimethylsilyl)-amide 1M solution in THF (10.1 mL) at -30°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting yellow mixture was stirred under a Nitrogen atmosphere from -30°C to -5°C for 1 h, then it was cooled down to -60°C and methyllithium 1.6M solution in Et2O (11 mL) was added keeping the internal temperature of the reaction mixture < -55°C.
The resulting dark violet reaction mixture was stirred for 40 minutes at -50°C under a Nitrogen atmosphere, then it was carefully quenched at -50°C with aqueous 2M HCl (30 mL) until pH = 2. The reaction was concentrated *in vacuo* and the aqueous residue was washed with 1:1 CH/Et2O (50 mL). The separated aqueous phase was then made basic

(pH = 14) at 0°C with NaOH pellets. This basic aqueous phase was extracted with Et2O (3 x 60 mL), the collected organic layers were dried and concentrated *In vacuo* to give the title compound (1.12 g) as a yellow oil.

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, Rf=0.25 (detection with ninhydrine).

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.14 (dd, 1H); 7.94 – 7.85 (m, 2H); 7.73 (d, 1H); 7.58 – 7.50 (m, 2H); 4.80 (q, 1H); 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z= 189 $[M-NH_2]^+$.

Intermediate 15 and Intermediate 16

[1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amine (Enantiomer 2) and [1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amine Enantiomer 1)

To a solution of intermediate **14** (1.12 g) in acetone (10 mL), a solution of (*S*)-methoxyphenylacetic acid (0.9 g) in acetone (10 mL) was added. The thick suspension was heated at 56°C for 40 minutes then it was stirred at rt overnight. The slurry was filtered and the solid residue washed with acetone (10 mL). The solid (0.87 g) was triturated in acetone (10 mL) by heating to reflux for 1 h, cooling to rt and stirring overnight. The suspension was filtered and the solid residue (0.6 g) washed with acetone (10 mL) and triturated once again as described above to give (*S*)-methoxyphenylacetic acid salt of [1-(3-chloro-naphthalen-1-yl)-ethyl]amine (0.45 g). The solid was stirred in a mixture of aqueous std $NaHCO_3$ (20 mL) and DCM (20 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound intermediate **15** (0.25 g) as a colourless oil.

The mother liquors from the precipitation and first trituration were collected, concentrated *in vacuo*, treated with aqueous std $NaHCO_3$ (20 mL) and extracted with DCM (20 mL). The colourless oil thus obtained (1 g) was treated with (*R*)-methoxyphenylacetic acid (0.8 g) in acetone (8 mL) as described above (one precipitation and two triturations) to give (*R*)-methoxyphenylacetic acid salt of 1-(3-chloro-naphthalen-1-yl)-ethylamine (0.43 g). A portion of this solid (200 mg) was stirred in a mixture of aqueous std $NaHCO_3$ (10 mL) and DCM (10 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound intermediate **16** (0.100 g) as colourless oil.

Intermediate 15 (Enantiomer 2):

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.14 (dd, 1H); 7.94 – 7.85 (m, 2H); 7.73 (d, 1H); 7.58 – 7.50 (m, 2H); 4.80 (q, 1H); 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=189 $[M-NH_2]^+$.

$[\alpha]_D$= +69.7 (c=0.96, CH_3CN)

SFC (Gilson) analytical conditions: column: Chiralcel OD 25 x 4.6mm; mobile phase: CO_2 / Ethanol + 0.1% Isopropanol 92/8 v/v; flow rate= 2.5 mL/min; P = 180 bar; T = 35°C; detection: λ=225 nm): retention time = 13.8 minutes; purity (a/a %) >99%.

Intermediate 16 (Enantiomer 1):

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.14 (dd, 1H); 7.94 – 7.85 (m, 2H); 7.73 (d, 1H); 7.58 – 7.50 (m, 2H); 4.80 (q, 1H); 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=189 $[M-NH_2]^+$.

$[\alpha]_D$= -66.9 (c=1.065, CH_3CN)

SFC (Gilson) analytical conditions: column: Chiralcel OD 25 x 4.6mm; mobile phase: CO_2 / Ethanol + 0.1% Isopropanol 92/8 v/v; flow rate= 2.5 mL/min; P = 180 bar; T = 35°C; detection: λ=225 nm): retention time = 12.4 minutes; purity (a/a %) >99%.

Intermediate 17
1,1-dimethylethyl [1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]carbamate
(Enantiomer 2)

Intermediate **15** (0.6 g) was dissolved in dry DCM (20 mL), then TEA (1.094 mL) and di-t-butyl-dicarbonate (820 mg) were added. The mixture was stirred overnight and then the solvent was removed *under vacuum* to give a crude which was purified by flash cromathography (eluting with CH:AcOEt= 9:1) to afford the title compound (1.17 g) as a yellow oil.

T.l.c.: CH:AcOEt 9:1, Rf=0.32.

MS (ES/+): m/z=328 $[M+Na]^+$.

Intermediate 18
1,1-dimethylethyl [1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]methylcarbamate
(Enantiomer 2)

Intermediate **17** (1.16 g) was dissolved in dry DMF (7 mL), then NaH 60% dispersion in mineral oil (200 mg) was added under a nitrogen athmosphere and the mixture was stirred at rt for 15 min. Then methyl iodide (2.3 mL) was added and the solution was heated at 50°C for 2h. Water and AcOEt were added, the organic phase was separated, washed with brine, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by flash chromatography (eluting with CH:AcOEt= 99:1 to 95:5) to afford the title compound (614 mg) as a yellow oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 9:1, Rf=0.48.
MS (ES/+): m/z=342 $[M+Na]^+$.

Intermediate 19
1-(3-chloro-1-naphthalenyl)-*N*-methylethanamine (Enantiomer 2)

To a solution of intermediate **18** (614 mg) in dry DCM (30 mL) at 0°C and under nitrogen atmosphere, TFA (7.5 mL) was added and the solution was stirred under these conditions for 2h. Then aqueous std $NaHCO_3$ solution was added, the organic phase separated, dried and evaporated *under vacuum* to give the title compound (446 mg) as a colourless oil
T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0.40.
MS (ES/+): m/z=189 $[M-NHMe+H]^+$.

Intermediate 20
7-formyl-1-benzofuran-5-carbonitrile

To a solution of 5-bromo-1-benzofuran-7-carbaldehyde (2.0 g) in DMF (15 mL) under Nitrogen atmosphere, pyridine (1.08 mL) and CuCN (1.2 g) were added. The mixture was heated and stirred at 140°C for two days. An additional amount of CuCN (800 mg) was added and the mixture was stirred for further 4 h under these conditions. AcOEt was added, the solution was filtered on a gooch and washed three times with aqueous std $NaHCO_3$; the organic extracts were dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by Biotage flash cromathography eluting with CH:AcOEt=4:1 to afford the title compound (400 mg) as a yellow solid.
T.l.c.: CH:AcOEt 7:3, Rf=0.26.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 10.45 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 6.95 (d, 1H).

Intermediate 21
7-[(methylamino)methyl]-1-benzofuran-5-carbonitrile

Intermediate **20** (180 mg) was suspended in dry MeOH (2 mL) under a nitrogen atmosphere and then methylamine 2.0M solution in MeOH (2.1 mL) was added. The mixture was stirred at rt for 2h; then potassium boron hydride (84 mg) was added and the solution was stirred overnight. AcOEt was added and the solution was washed with aqueous std $NaHCO_3$; the organic extracts were dried over and evaporated *under vacuum*

to give a crude which was purified by SCX cartridge to afford the title compound (176 mg) as a white solid.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.78 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 6.79 (s, 1H); 3.99 (s, 2H); 2.44 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z=187 $[M+H]^+$.

Intermediate 22
7-(1-hydroxyethyl)-1-benzofuran-5-carbonitrile

To a stirred solution of 5-bromo-1-benzofuran-7-carbaldehyde in dry THF (10 mL), cooled at –65 °C and under a nitrogen athmosphere, methyl magnesium bromide 3.0M solition in Et2O (1.52 mL) was added dropwise and the solution was stirred under these conditions for 2 h. Then aqueous std NH_4Cl was added and the mixture was extracted with AcOEt (3 x 20mL). The organic extracts were collected, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by flash cromathography (eluting with CH:AcOEt = 8:2) to afford the title compound (225 mg) as a yellow oil.

T.l.c.: CH:AcOEt 8:2, Rf=0.2.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.8 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.6 (d, 1H); 6.8 (d, 1H); 5.4 (d, 1H); 2.2 (m, 1H); 1.6 (m, 3H);.

Intermediate 23
7-acetyl-1-benzofuran-5-carbonitrile

To a solution of intermediate **22** (225 mg) in DCM (3 mL), Dess-Martin periodinane Reagent (561 mg) was added and the mixture was stirred for 2h at rt under nitrogen atmosphere. Aqueous std $NaHCO_3$ was added, together with aqueous 5% sodium thiosulfate solution, and the resulting mixture was stirred for 20 min; then it was extracted with DCM, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by Biotage flash chromatography eluting with CH:AcOEt = 9:1 to afford the title compound (200 mg) as pale yellow oil.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.2 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 2.8 (s, 3H).

Intermediate 24
7-[1-(methylamino)ethyl]-1-benzofuran-5-carbonitrile

Intermediate **23** (197 mg) was suspended in dry MeOH (8 mL) under a nitrogen atmosphere and then methylamine 2.0M solution in MeOH (2.7 mL) was added. The mixture was stirred at rt overnight; then potassium boron hydride (84 mg) was added and

the solution was stirred at rt for 2h. Water was added at 0°C, then MeOH was removed by evaporation *under vacuum* and the resulting aqueous phase was extracted with DCM; the organic extracts were collected, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by SCX cartridge to afford the title compound (183 mg) as a colourless oil.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.80 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 6.80 (s, 1H); 4.15 (q, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.45 (d, 3H).

Intermediate 25

1-(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)ethanol

5-Bromo-1-benzofuran-7-carbaldehyde (800 mg) was dissolved in dry THF (50 mL) and to this solution, previously cooled at –78°C and under nitrogen atmosphere, methyl magnesium bromide 3.0M solution in diethyl ether (2.4 mL) was slowly added. The solution was allowed to warm up to –50°C and then aqueous NH4Cl std and AcOEt were added, the organic phase separated, washed with water and brine, and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by Biotage flash cromathography eluting with CH:AcOEt=9:1 to afford the title compound (450 mg) as a yellow solid.
T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0.70.

Intermediate 26

[1-(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)ethyl]methylamine

To a solution of intermediate **25** (450 mg) in CH_2Cl_2 (8 mL), Dess-Martin periodinane Reagent (800 mg) was added and the mixture was stirred for 1h at rt under nitrogen atmosphere. Aqueous std $NaHCO_3$ was added, together with aqueous 5% sodium thiosulfate solution, and the resulting mixture was stirred for 20 min; then it was extracted with DCM, dried and evaporated *under vacuum* to give the crude compound intermediate [T.l.c.: CH:AcOEt = 7:3, Rf = 0.5 (detection with 2,4-dinitrophenylhydrazine)].
This compound intermediate (250 mg) was suspended in dry methanol (5 mL) under a nitrogen atmosphere and then methylamine 2.0M solution in MeOH (2.6 mL) was added. The mixture was stirred at rt for 1 h; then potassium boron hydride (84 mg) was added and the solution was stirred at rt for 0.5 h. MeOH was removed by evaporation *under vacuum* and the crude was purified by SCX cartridge to afford the title compound as a pale yellow oil (130 mg).

MS (ES/+): m/z=254-256 $[M+H]^+$.

Intermediate 27

[(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)methyl]methylamine hydrochloride

5-bromo-1-benzofuran-7-carbaldehyde (5 g) was suspended in dry MeOH (20 mL) under a nitrogen atmosphere and then methylamine 2.0M solution in MeOH (16.7 mL) was added. The mixture was stirred at rt for 1h; then potassium boron hydride (1.79 g) was added and the solution was stirred for 30 min. MeOH was removed by evaporation *under vacuum* and DCM (300 mL) was added to dilute the crude; brine was used to wash the organic phase and then HCl 1.0M solution in diethyl ether was added (25 mL) to afford the title compound as a white solid (5 g).

MS (ES/+): m/z=240,242 $[M+H]^+$.

Intermediate 28

[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]methylamine

Methylamine (2M solution in MeOH – 7 mL) was added to a solution of 3-chloro-naphthalene-1-carbaldeyde (750 mg) in MeOH (20 mL) under a Nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at rt. for 2 hours, then it was cooled to 0°C and potassium borohydride (290 mg) was added. The mixture was stirred at 0°C for 2 hours, then it was quenched with water and extracted with DCM. The organic layer was dried, concentrated *in vacuo* and the residue purified on SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH3 0.25M solution in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (650 mg) as a yellow oil.

T.l.c.: AcOEt/MeOH 9:1, Rf=0.2 (detection with ninhydrine).

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

Intermediate 29

[(3-Bromo-1-naphthalenyl)methyl]methylamine

Methylamine 2M solution in MeOH (2.46 mL) was added to a solution of 3-bromo-naphthalene-1-carbaldehyde (290 mg) in anhydrous MeOH (12 mL) under a Nitrogen atmosphere and the solution was stirred at rt for 2 h. Potassium borohydride (100 mg) was added at 0°Cand the resulting mixture was stirred at rt overnight, then it was cooled to 0°C and quenched by adding water (15 mL) and extracted with DCM (3 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (288 mg) as a yellow oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 3:7, Rf=0.1 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=250, 252 $[M+H]^+$.

Intermediate 30

4-Formyl-2-naphthalenecarbonitrile

To a solution of 4-(hydroxymethyl)-2-naphthalenecarbonitrile (87 mg) in anhydrous DCM (4 mL) Dess Martin periodinane (222 mg) was slowly added under a Nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 2 hours then it was diluted with Et2O (5 mL) and quenched by adding sodium thiosulphate (375 mg) dissolved in aqueous std $NaHCO_3$ (5 mL). The resulting mixture was stirred for additional 15 min then it was extracted with Et2O (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated in vacuo to give the title compound (96.4 mg) as a white solid.
T.l.c: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.7.
NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) 10.40 (s, 1H); 9.25 (d, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.75 (m, 1H).
MS (ES/+): m/z=182 $[M+H]^+$.

Intermediate 31

4-[(Methylamino)methyl]-2-naphthalenecarbonitrile

Methylamine 2.0M solution in MeOH (1.06 mL) was added to a solution of intermediate 6 (96 mg) in anhydrous MeOH (10 mL) under a Nitrogen atmosphere and the solution was stirred at rt for 2 h. Potassium borohydride (43.0 mg) was added at 0°C and the resulting mixture was stirred at rt overnight, then it was cooled to 0°C and quenched by adding water (5 mL) and extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by SCX-cartridge (loaded with MeOH, washed with MeOH, eluted with NH3 0.25 M in MeOH) to give the title compound (79.5 mg) as a yellow oil.
T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf=0.61 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=197 $[M+H]^+$.

Intermediate 32

1,1-dimethylethyl 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-1-piperidinecarboxylate

A solution of 5-bromo-1,3-benzodioxole (1.11 mL) in anhydrous THF (6 mL) was dropped into a suspension of magnesium turnings (250 mg) and few crystals of iodine in anhydrous THF (2.5 mL) under a Nitrogen atmosphere. The mixture refluxed for 30 minutes, then it was allowed to cool to rt and added drop-wise to a mixture of 1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-1-piperidinecarboxylate (1 g) and copper iodide (351 mg) in anhydrous THF (15 mL) previously cooled to 0°C under a Nitrogen atmosphere. The mixture was allowed to warm to rt and stirred at 23°C for 2 h. The mixture was treated with aqueous std NH4Cl solution and aqueous NH4OH (1 mL) and extracted with AcOEt .The combined organic extracts were collected, dried and concentrated *under vacuum*. The residue was purified by Biotage flash chromatography (CH/AcOEt 8:2) to give the title compound (720 mg) as a white foam.
T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0.52 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=470 $[M+Na]^+$.

Following the same procedure described for intermediate **32**, intermediate **33**, **34**, **35**, **36**, **37** were obtained.

Intermediate 33
1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate

Staring from 4-bromo-2-fluoro-1-(methyloxy)benzene (6 g) and using 1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-1-piperidinecarboxylate (4 g), 700 mg of the title compound were obtained.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0.41 (detection with ninhydrine).
MS (ES/-): m/z=450 $[M-H]^-$

Intermediate 34
1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-1-piperidinecarboxylate
By adding (3-fluoro-4-methylphenyl)magnesiumbromide 0.5M solution in THF (24.6 mL) and starting from 1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-1-piperidinecarboxylate (2 g), 3.12 g of the title compound as a yellow foam were obtained without any chromatographic purification.
MS (ES/-): m/z=434 $[M-H]^-$.

Intermediate 35

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate

By adding [4-(methyloxy)phenyl]magnesiumbromide 0.5M solution in THF (6 mL) and starting from 1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-1-piperidinecarboxylate (500 mg), 770 mg of the title compound were obtained without any chromatographic purification.
MS (ES/-): m/z=432 $[M-H]^-$.

Intermediate 36

1,1-dimethylethyl 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from 5-bromo-2,3-dihydro-1-benzofuran (2.98 g) and using 1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-1-piperidinecarboxylate (1 g), 2 g of the title compound were obtained without any chromatographic purification.
HPLC (walk-up): t_R= 5.02 min.

Intermediate 37

1,1-dimethylethyl 4-(1-benzofuran-5-yl)-4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from 5-bromo-1-benzofuran (824 mg) and using 1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-1-piperidinecarboxylate (1 g), 940 mg of the title compound were obtained without any chromatographic purification.
HPLC (walk-up): t_R= 5.023min.

Intermediate 38

1,1-dimethylethyl 4-(3-cyanophenyl)-4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-1-piperidinecarboxylate

A solution of 2-bromopropane 1.0M solution in THF (4.7 mL) in anhydrous THF (30 mL) was dropped into a suspension of magnesium turning (1.46 g) and in anhydrous THF (20 mL) under a Nitrogen atmosphere. The mixture refluxed for 45 min, then it was allowed to cool to rt and added drop-wise to a mixture of 3-iodobenzonitrile (2.11 g) in dry THF (20 mL) previously cooled at -40°C under a nitrogen atmosphere. After stirring for 1 h under these conditions, a portion (6.5 mL) of the solution was dropped over 1,1-dimethylethyl 4-

(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-1-piperidinecarboxylate (700 mg) and copper iodide (123 mg) in anhydrous THF (10 mL) previously cooled to 0°C under a Nitrogen atmosphere. The mixture was allowed to warm to rt and stirred at 23°C for 1.5 h. The mixture was treated with aqueous std NH4Cl solution and extracted with AcOEt .The combined organic extracts were collected, dried and concentrated *under vacuum* to give the title compound (1.9 g) as a white foam.
MS (ES/-): m/z=427 $[M-H]^-$.

Intermediate 39

(4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-piperidinyl)acetic acid

A mixture of intermediate **32** (620 mg) in 3-pentanone (80 mL), and water (40 mL) was heated to 102°C for 72 hours. The solution was allowed to cool to rt and the organic phase was separated. The aqueous phase was acidified to pH=3 and extracted with AcOEt (2x100 mL).
The combined organic phases were dried and concentrated *in vacuo* to give the crude which was purified by Biotage flash cromatography (elution with CH:AcOEt=9:1 to 1:1) to give the title compound (310 mg) as a yellow oil .
T.l.c.: CH:AcOEt=1:1, Rf=0.25 (detection with ninhydrine).
MS (ES/-): m/z=362 $[M-H]^-$

Following the same procedure described for Intermediate **39**, intermediates **40** and **41** were obtained.

Intermediate 40

{1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}acetic acid

Starting from intermediate **33** (800 mg), 620 mg of the title compound were obtained.
T.l.c.: CH:AcOEt=1:1, Rf=0.13 (detection with ninhydrine).
MS (ES/-): m/z=366 $[M-H]^-$

Intermediate 41

[1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-4-piperidinyl]acetic acid

Starting from intermediate **34** (3.12 g) , 1.78 g of the title compound were obtained.
T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0.13 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.16 (t, 1H); 7.02-6.96 (m, 2H); 3.67 (bd, 2H); 3.17 (bt, 2H);2.59 (s, 2H); 2.27 (s, 3H); 2.23 (bd, 2H); 1.91 (t, 2H); 1.46 (s, 9H).

Intermediate 42

{1-[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}acetic acid

A mixture of intermediate **35** (600 mg) in 3-pentanone (6 mL), and water (2 mL) was processed by microwave irradiation at 150°C for 12 min (2 cycles). The solution was allowed to cool to rt, the organic phase was separated and evaporated *under vacuum*. The crude was then dissolved in a mixture of CH:Et_2O=1:1 and aqueous 1.0 M NaOH was added; the aqueous phase was separated and washed again with CH:Et_2O=1:1. Then it was acidified to pH=5 and exctracted with AcOEt. The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (262 mg) as a yellow brown oil .

MS (ES/-): m/z=348 $[M-H]^-$

Following the same procedure described for intermediate **42**, intermediates **43, 44, 45** were obtained.

Intermediate 43

(4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-piperidinyl)acetic acid

Starting from intermediate **36** (2 g), 630 mg of the title compound were obtained as a yellow foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.17 (d, 1H); 7.06 (dd, 1H); 6.75 (d, 1H); 4.57 (m, 2H); 3.67 (bd, 2H); 3.21 (m, 2H);3.16 (bd, 2H); 2.57 (s, 2H); 2.25 (bd, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.46 (s, 9H).

Intermediate 44

(4-(1-benzofuran-5-yl)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-piperidinyl)acetic acid

Starting from intermediate **37** (940 mg), 170 mg of the title compound were obtained as a yellow-brown foam .

MS (ES/-): m/z=358 $[M-H]^-$

Intermediate 45

(4-(3-cyanophenyl)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-piperidinyl)acetic acid

Starting from intermediate **38** (1.9 mg) , 263 mg of the title compound were obtained as a yellow oil .

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.64 (d, 1H); 7.62 (td, 1H); 7.57 (td, 1H); 7.5 (t, 1H); 3.64 (bm, 2H); 3.26 (tm, 2H); 2.67 (s, 2H); 2.24 (dm, 2H); 1.99 (tm, 2H); 1.47 (s, 9H).

Intermediate 46

phenylmethyl 2-ethenyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate

4-(methyloxy)pyridine (4.52 g) was dissolved in dry THF (100 mL) at rt under a nitrogen athmosphere; and a solution of phenylmethyl chloridocarbonate (6.4 mL) in dry THF (75 mL) was added dropwise. Then the mixture was cooled at –78°C, and vinyl magnesium bromide 1.0M solution in THF (50 mL) was added. After stirring for 2h aqueous 10% HCl was added and the mixture was allowed to warm to rt. The mixture was stirred for 1 h and then the organic phase was separated, washed with aqueous std $NaHCO_3$, with brine, dried and concentrated *under vacuum* to give the crude which was purified by Biotage flash cromathography (elution with CH:AcOEt=75:25) to afford the title compound (8.7 g) as pale yellow oil.

MS (ES/+): m/z=258 $[M+H]^+$.

Intermediate 47

1.1-dimethylethyl 2-ethenyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate

To a solution of intermediate **46** (5.3 g) in MeOH (100 mL), at 0°C and under a nitrogen athmosphere, sodium methoxide (1.71g) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After stirring for 1h, MeOH was removed by evaporation and the residue was dissolved in CH_3CN (100 mL); di-t-butyl-dicarbonate (7.0 g) and dimethylamminopyridine (4.18 g) were added. The mixture was stirred for 1h and then CH_3CN was removed by evaporation and AcOEt (400 mL) was added, washed with water, with brine, dried and concentrated *under vacuum* to give the crude which was purified by Biotage flash chromatography (elution with CH:AcOEt=8:2) to afford the title compound (4.3 g) as a yellow oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.41 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=168 $[M\text{-t-but}+H]^+$.

Intermediate 48

1.1-dimethylethyl 2-ethenyl-4-oxo-1-piperidinecarboxylate

To a solution of intermediate **47** (400 mg) in dry THF (8 mL),), cooled at -78°C and under a nitrogen athmosphere, L-selecride 1.0M solution in THF (2.7 mL) was added. After stirring under these conditions for 20 min, water (20 mL) and brine were added (10 mL) and the aqueous phase was extracted with AcOEt (3x 50 mL). The organic phase was then dried and concentrated *under vacuum* to give the crude which was purified by flash

chromatography (elution with CH:AcOEt=7:3) to afford the title compound (273 mg) as a yellow oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.47 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=170 $[M\text{-t-but} + H]^+$.

Intermediate 49

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate

To a solution of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid) (12.8 g) in MeOH (190 mL), ammonium acetate (1.4 g) and 1,1-dimethylethyl 2-methyl-4-oxo-1-piperidinecarboxylate (19 g) were added. The solution was stirred at rt for 36 h, then MeOH was removed by evaporation *under vacuum* to afford the title compound (29.6 g) as a pale yellow solid.

T.l.c.: CH:AcOEt=7:3, Rf=0.22 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=362 $[M+Na]^+$.

MS (ES/-): m/z=338 $[M-H]^-$.

Intermediate 50

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)-2-ethenyl-1-piperidinecarboxylate

A round bottom flask was charged with 1,1-dimethylethyl 2-ethenyl-4-oxo-1-piperidinecarboxylate (1.22 g), 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid) (770 mg), ammonium acetate (74 mg) in anhydrous toluene (3 mL). The mixture was stirred for 18 h at rt then the organic solution was dried and concentrated *under vacuum* to afford the title compound (1.68 g) as a yellow solid.

MS (ES/-): m/z=350 $[M-H]^-$.

HPLC (walk-up): t_R= 5.48 min.

Intermediate 51 and 52

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 51 - *anti isomer*)

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 52 - *syn isomer*)

A 4-fluorophenyl magnesium bromide 1M solution in THF (6.5 mL) was added drop-wise to a mixture of intermediate **49** (4.5 g) and copper iodide (750 mg) in anhydrous THF (45 mL) previously cooled to 0°C under a Nitrogen atmosphere. The mixture was stirred under these conditions for 15 min and then allowed to warm to rt and stirred at 23°C for 1 h. The

57

mixture was cooled to 0°C, treated with aqueous std NH_4Cl (40 mL) and aqueous NH_4OH (10 mL); THF was removed by evaporation and the organic phase was extracted with AcOEt (3 x 60 mL). The combined organic extracts were collected, dried over Na_2SO_4 and concentrated *under vacuum*. The residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 9:1 to 7:3) to give the title compounds **51** (925 mg) as a yellow oil and **52** (1.89 g) as a yellow solid which were characterized as follows:

Intermediate 51:

HPLC (walk-up): t_R= 6.08 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.24 (dd, 2H); 6.99 (t, 2H); 3.91 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.65 (s, 1H); 3.2 (m, 1H); 2.25-2.50 (m, 4H); 1.55 (s, 3H); 1.29 (s, 9H); 1.23 (d, 3H); 1.01 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=434 $[M-H]^-$.

Intermediate 52:

HPLC (walk-up): t_R= 6.23 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.33 (dd, 2H); 7.06 (t, 2H); 4.42 (m, 1H); 4.01 (dt, 1H); 3.25 (s, 1H); 2.96 (dm, 1H); 2.88 (t, 1H): 2.79 (dt, 1H); 2.25 (dd, 1H); 1.95 (td, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.44 (s, 9H); 0.97 (s, 3H); 0.63 (d, 3H).

MS (ES/-): m/z=434 $[M-H]^-$.

Following the same procedure described for intermediate **51** and **52**, intermediates **53, 54** and **55, 56** were obtained.

Intermediate 53 and 54

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 53 - *anti isomer*)

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 54- *syn isomer*)

Starting from phenylmagnesium bromide 1.0M solution in THF (26.5 mL) and using intermediate **49** (4.5 g), 610 mg of the title compound **53** and 495 mg of the title compound **54** were obtained characterized as follows:

Intermediate 53:

HPLC (walk-up): t_R= 6.05 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.20-7.32 (m, 5H); 3.88 (m, 2H); 3.67 (s, 1H); 3.23 (m, 1H); 2.30-2.50 (m, 4H); 1.52 (s, 3H); 1.28 (s, 9H); 1.25 (d, 3H); 0.85 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=416 $[M-H]^-$.

Intermediate 54:

HPLC (walk-up): t_R= 6.18 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.20-7.32 (m, 5H); 4.38 (m, 1H); 3.97 (dt, 1H); 3.2 (s, 1H); 2.95 (dm, 1H); 2.87 (t, 1H); 2.8 (dt,1H); 2.21 (dd, 1H); 1.91 (td, 1H); 1.46 (s, 3H); 1.4 (s, 9H); 0.77 (s, 3H); 0.58 (d, 3H).

MS (ES/-): m/z=416 $[M-H]^-$.

Intermediate 55 and 56

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-ethenyl-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 55 - *anti isomer*)

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-ethenyl-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 56 - *syn isomer*)

Starting from 4-fluoro-phenylmagnesium bromide 1.0M solution in THF (2.2 mL) and using intermediate **50** (260 mg), 60 mg of the title compound **55** and 8 mg of the title compound **56** were obtained characterized as follows:

Intermediate 55:

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.27 (dd, 2H); 6.98 (t, 2H); 6.14 (ddd, 1H); 5.17 (dd, 1H); 5.04 (dt, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.21 (s, 1H); 4.15 (dt, 1H); 3.32 (dt, 1H); 3.24 (tt, 1H); 2.88 (dq, 1H); 1.94 (dd, 1H); 1.74 (td, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.41 (s, 9H); 0.94 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=446 $[M-H]^-$.

Intermediate 56:

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.27 (dd, 2H); 6.98 (t, 2H); 5.14 (ddd, 1H); 4.8 (bm, 2H); 4.68 (dt, 2H); 4.06 (m, 1H); 3.25 (s, 1H); 2.97 (m, 3H); 2.31 (dt, 1H); 1.94 (tt, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.41 (s, 9H); 0.95 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=446 $[M-H]^-$.

Intermediate 57 and 58

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 57 - *anti isomer*)

1,1-dimethylethyl 4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 58 - *syn isomer*)

A solution of 1-bromo-4-(methyloxy)benzene (4.4mL) in anhydrous THF (30 mL) was slowly dropped into a suspension of magnesium turnings (1.16 mg) in dry THF (10 mL) under a Nitrogen atmosphere. The mixture refluxed for 30 minutes, then it was allowed to cool to rt and added drop-wise to a mixture of intermediate **49** (4.5 g) and copper iodide (757 mg) in anhydrous THF (40 mL) previously cooled to 0°C under a Nitrogen atmosphere. The mixture was allowed to warm to rt and stirred at 23°C for 2 h. The mixture was treated with aqueous std NH_4Cl and extracted with AcOEt .The combined organic extracts were collected, dried and concentrated *under vacuum*. The residue was purified by flash chromatography (CH:AcOEt 9:1 to 6:4) to give the title compounds **57** (1 g) and **58** (1.5 g) characterized as follows:

Intermediate 57:

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.23 (detection with ninhydrin).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.2 (d, 2H); 6.9 (d, 2H); 3.94-3.9 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.68 (s, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.46 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 1.58 (s, 3H); 1.34 (m, 12H); 0.95 (s, 3H).
MS (ES/-): m/z=446 $[M-H]^-$.

Intermediate 58:

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.31 (detection with ninhydrin).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.25 (d, 2H); 6.9 (d, 2H); 4.45 (t, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.23 (s, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.9 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.45 (s, 9H); 0.91 (s, 3H);0.67 (d, 3H).
MS (ES/-): m/z=446 $[M-H]^-$.

Following the same procedure described for intermediate **57** and **58**, intermediates **59**, and **60** were obtained.

Intermediate 59 and 60

1,1-dimethylethyl 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 59 - *anti isomer*)

1,1-dimethylethyl 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate (Intermediate 60 - *syn isomer*)

60

Starting from 5-bromo-2,3-dihydro-1-benzofuran (7 g) and using intermediate **49** (4.5 g) , 710 mg of the title compound **59** and 530 mg of the title compound **60** were obtained characterized as follows:

Intermediate 59:

HPLC (walk-up): t_R= 5.87 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.33 (dd, 1H); 7.07 (t, 1H); 7.0 (td, 1H); 4.48 (s, 1H); 3.99-3.81 (m, 4H); 2.72-2.53 (m, 4H); 2.46 (s, 3H); 1.86-1.74 (m, 2H); 1.36 (s, 9H); 0.94 (t, 3H).

Intermediate 60:

HPLC (walk-up): t_R= 6.02 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.33 (dd, 1H); 7.07 (t, 1H); 7.0 (td, 1H); 4.48 (s, 1H); 3.99-3.81 (m, 4H); 2.72-2.53 (m, 4H); 2.46 (s, 3H); 1.86-1.74 (m, 2H); 1.36 (s, 9H); 0.94 (t, 3H).

Intermediate 61

[1-[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-4-piperidinyl]acetic acid*(syn isomer)*

A mixture of intermediate **52** (1.89 g) in 3-pentanone (12 mL), and water (4 mL) was processed by microwave irradiation at 140°C (2 cycles of 12 min and one cycle of 10 min). The solution was allowed to cool to rt, the organic phase was separated and evaporated *under vacuum*.

The crude was then dissolved in a mixture of CH:Et_2O=1:1 (30 mL) and aqueous 1.0 M NaOH (30 mL) was added; then it was acidified to pH=5 and exctracted with AcOEt (3 x 20 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (875 mg) as a yellow solid.

T.l.c.: CH/AcOEt=1:1, Rf=0.15 (detection with ninhydrine).

MS (ES/-): m/z=350 $[M-H]^-$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.35 (dd, 2H); 7.03 (t, 2H); 4.32 (m, 1H); 3.99 (dt, 1H); 3.06 (td, 1H); 2.58 (d, 1H); 2.42 (d, 1H); 2.28 (dt, 1H); 2.07 (m, 2H); 1.77 (tm, 1H); 1.47 (s, 9H); 0.67 (d, 3H).

Following the same procedure described for intermediate **61**, intermediates **62, 63, 64, 65** were obtained.

Intermediate 62

(1-[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetic acid*(syn isomer)*

61

Starting from intermediate **54** (495 mg) , 380 mg of the title compound were obtained as a white foam by chromatographic purification eluting by AcOEt: CH=7:3.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.36 (dd, 2H); 7.31 (t, 2H); 7.22 (m, 1H); 4.3 (m, 1H); 3.97 (dt, 1H); 3.08 (td, 1H); 2.67 (dm, 1H); 2.59 (d, 1H); 2.42 (d, 1H); 2.32 (dt, 1H); 2.04 (dd, 1H); 1.76 (td, 1H); 1.44 (s, 9H); 0.64 (d, 3H).

Intermediate 63
[1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-ethenyl-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid *(syn isomer)*
Starting from intermediate **56** (54 mg), 30 mg of the title compound were obtained as a yellow foam by chromatographic purification eluting by AcOEt CH=7:3.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.26 (dd, 2H); 6.96 (t, 2H); 5.14 (m, 1H); 4.52-4.55 (m, 2H); 3.99 (bt, 1H); 3.08 (td, 1H); 2.63 (dd, 1H); 2.56 (d, 1H); 2.45 (bd, 1H); 2.41 (d, 1H); 2.08 (dd, 1H); 1.77 (td, 1H); 1.46 (dt, 1H); 1.43 (s, 9H).

Intermediate 64
{1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}acetic acid *(syn isomer)*

Starting from intermediate **58** (1.5 g), 500 mg of the title compound were obtained as a yellow foam.
MS (ES/-): m/z=362 $[M-H]^-$
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.25 (d, 2H); 6.9 (d, 2H); 4.45 (t, 1H); 4.03 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 2.7 (m, 1H); 2.3 (m, 1H); 2.59-2.39 (dd, 2H); 2.1 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.45 (s, 9H); 0.67 (d, 3H).

Intermediate 65
(4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-methyl-4-piperidinyl)acetic acid *(syn isomer)*
Starting from intermediate **60** (530 mg) , 220 mg of the title compound were obtained as a yellow solid.
MS (ES/-): m/z=374 $[M-H]^-$
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.24 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 6.7 (d, 1H); 4.54 (t, 2H); 4.25 (bm, 1H); 3.93 (m, 1H); 3.17 (t, 2H); 3.05 (m, 1H); 2.53 (d, 1H); 2.37 (d, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.71 (m, 1H); 1.41 (s, 9H); 0.67 (d, 3H).

62

Intermediate 66

1,1-Dimethylethyl 4-{2-[[(3-chloro-1-naphthalenyl)methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

A solution of [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (100 mg), *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (146 mg) and TEA (0.123 ml) in anhydrous DCM (5 ml) was stirred at rt for 1 h under a Nitrogen atmosphere. Intermediate **28** (67 mg) was added and the mixture stirred at rt overnight. The mixture was washed with aqueous 5% $NaHCO_3$, the organic layer was dried, concentrated *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (CH/AcOEt 2:8) to give the title compound (140 mg) as a white foam.
T.l.c.: CH/AcOEt 3:7, Rf=0.26 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=547 $[M+Na]^+$.

Following the same procedure described for intermediate **66**, intermediates **67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77** were obtained.

Intermediate 67

1,1-Dimethylethyl 4-{2-[[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (61 mg) and intermediate **31** (39 mg), 140 mg of the title compound were obtained as a white solid.
T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.21 (detection with ninhydrine).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.30-7.20 (m, 3H); 6.90 (t, 2H); 4.85 (s, 2H); 3.65 (d, 2H); 3.10 (t, 2H); 2.65 (s, 2H); 2.35-2.20 (s + d, 5H); 2.00 (t, 2H); 1.40 (s, 9H).

Intermediate 68

1,1-Dimethylethyl 4-{2-[[(3-bromo-1-naphthalenyl)methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (61 mg) and intermediate **29** (35 mg), 58 mg of the title compound were obtained as a white solid.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.12 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ 11 (ppm) 7.90-7.25 (m, 8H); 6.80 (t, 2H)); 4.85 (s, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.60 (s, 2H); 2.25 (s, 3H); 2.25-2.00 (m, 4H); 1.40 (s, 9H).

MS (ES/+): m/z=591, 593 $[M+Na]^+$.

Intermediate 69

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (100 mg) and intermediate **27** (90 mg), 164 mg of the title compound were obtained.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.19 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=581, 583 $[M+Na]^+$.

Intermediate 70

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (100 mg) and intermediate **26** (82 mg), 94 mg of the title compound were obtained as a yellow oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 4:6, Rf=0.72 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=595-597 $[M+Na]^+$.

Intermediate 71

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[(5-cyano-1-benzofuran-7-yl)methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (100 mg) and intermediate **21** (60 mg), 133 mg of the title compound were obtained as a yellow oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 4:6, Rf=0.48 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=528 $[M+Na]^+$.

Intermediate 72

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(5-cyano-1-benzofuran-7-yl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (146 mg) and intermediate **24** (95 mg), 204 mg of the title compound were obtained as a yellowish solid.

MS (ES/+): m/z=542 $[M+Na]^+$.

Intermediate 73

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (41 mg) and intermediate **13** (28 mg), 61 mg of the title compound were obtained as a white solid.

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.3 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=552 $[M+Na]^+$.

Intermediate 74

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (43 mg) and intermediate **13** (28 mg), 65 mg of the title compound were obtained as a white solid.

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.3 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=566 $[M+Na]^+$.

Intermediate 75

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

65

Starting from intermediate [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (40 mg) and intermediate **12** (29 mg), 55 mg of the title compound were obtained as a white solid.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.4 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=552 $[M+Na]^+$.

Intermediate 76

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (40 mg) and intermediate **12** (30 mg), 42 mg of the title compound were obtained as a white solid.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0.6 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=566 $[M+Na]^+$.

Intermediate 77

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[(3-cyano-6-fluoro-1-naphthalenyl)methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

Starting from intermediate [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (63 mg) and intermediate **7** (40 mg), 100 mg of the title compound were obtained as a white foam.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0.39 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.1 (m, 2H); 7.5 (dd, 1H); 7.4 (td, 1H); 7.25 (dd, 2H); 7.21 (s, 1H); 6.91 (t, 2H); 4.82 (s, 2H); 3.68 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 2.8 (s, 3H); 2.35 (s, 2H); 2.02 (m, 2H); 1.68 (m, 2H); 1.45 (s, 9H).

Intermediate 78

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate(Enantiomer 1)

DIPEA (300 µL) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (221 mg) were added to a solution of intermediate [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (155 mg) in anhydrous DMF (4 mL) under a Nitrogen atmosphere. After stirring for 30 minutes, intermediate **16** (95 mg) was added. The mixture was stirred at rt for 2 days, then it was diluted with AcOEt, washed with aqueous std $NaHCO_3$, water and brine; then it was dried and evaporated *under vacuum* to

give a crude which was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 8:2) to give the title compound (196 mg) as a colourless oil.
MS (ES/+): m/z=547 $[M+Na]^+$.

Following the same procedure described for intermediate **78**, intermediates from **79 to 115**, were obtained.

Intermediate 79

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from [1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetic acid (155 mg) and intermediate **15** (95 mg), 212 mg of the title compound were obtained as a colourless oil.

MS (ES/+): m/z=547 $[M+Na]^+$.

Intermediate 80

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-4-(4-cyanophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate (4-(4-cyanophenyl)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-piperidinyl)acetic acid (100 mg) and intermediate **16** (77 mg), 142 mg of the title compound were obtained as a colourless oil.

MS (ES/+): m/z=476 $[M\text{-t-but}+H]^+$.

Intermediate 81

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-cyanophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate (4-(4-cyanophenyl)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-4-piperidinyl)acetic acid (48 mg) and intermediate **19** (46 mg), 31 mg of the title compound were obtained as a brown oil.

HPLC (walk-up): t_R= 6.58 min.

Intermediate 82

1,1-dimethylethyl 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-{2-[[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **39** (80 mg) and [1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]methylamine (50 mg), 107 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=572 $[M+Na]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.33.

Intermediate 83

1,1-dimethylethyl 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-{2-[[1-(3,5-dibromophenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **39** (80 mg) and [1-(3,5-dibromophenyl)ethyl]methylamine (71 mg), 128 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=661 $[M+Na]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.3.

Intermediate 84

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **41** (100 mg) and intermediate **16** (58 mg), 116 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=483 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

Intermediate 85

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **41** (100 mg) and intermediate **15** (58 mg), 105 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=483 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

Intermediate 86

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-4-(3-cyanophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **45** (113 mg) and intermediate **16** (68 mg), 126 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=554 $[M+Na]^+$.

Intermediate 87

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-4-(3-cyanophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **45** (60 mg) and intermediate **15** (35 mg), 97 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=554 $[M+Na]^+$.

Intermediate 88

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from (1-{[(1-methylethyl)oxy]carbonyl}-4-phenyl-4-piperidinyl)acetic acid (169 mg) and intermediate **16** (100 mg), 250 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=529 $[M+Na]^+$.

Intermediate 89

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from (1-{[(1-methylethyl)oxy]carbonyl}-4-phenyl-4-piperidinyl)acetic acid (85 mg) and intermediate **15** (50 mg), 107 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=529 $[M+Na]^+$.

Intermediate 90

69

1,1-dimethylethyl 4-(1-benzofuran-5-yl)-4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **44** (112 mg) and intermediate **16** (70 mg), 122 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=491 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

Intermediate 91

1,1-dimethylethyl 4-(1-benzofuran-5-yl)-4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **44** (50 mg) and intermediate **15** (31 mg), 55 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=491 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

Intermediate 92

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **40** (182 mg) and intermediate **12** (104 mg), 276 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.45 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=582 $[M+Na]^+$.

Intermediate 93

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **40** (166 mg) and intermediate **13** (95 mg), 300 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.45 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=582 $[M+Na]^+$.

Intermediate 94

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate

Starting from intermediate **40** (166 mg) and intermediate **31** (89 mg), 240 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.28 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=568 $[M+Na]^+$.

Intermediate 95

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **42** (120 mg) and intermediate **16** (63 mg), 166 mg of the title compound were obtained.

MS (ES/+): m/z=559 $[M+Na]^+$.

Intermediate 96

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **42** (120 mg) and intermediate **15** (63 mg), 158 mg of the title compound were obtained.

MS (ES/+): m/z=481 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Intermediate 97

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **43** (150 mg) and intermediate **16** (92 mg), 135 mg of the title compound were obtained.

MS (ES/+): m/z=493 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Intermediate 98

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **43** (100 mg) and intermediate **15** (63 mg), 125 mg of the title compound were obtained.

MS (ES/+): m/z=571 $[M+Na]^+$.

71

Intermediate 99

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate(Syn isomer, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **62** (50 mg) and intermediate **16** (34 mg), 45 mg of the title compound were obtained as a white foam.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.27 (detection with ninhydrin).
MS (ES/+): m/z=470 $[M\text{-t-but+H}]^+$.

Intermediate 100

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate(Syn isomer, chain enantiomer 2)

Starting from intermediate **62** (50 mg) and intermediate **15** (34 mg), 55 mg of the title compound were obtained as a white foam.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.27 (detection with ninhydrin).
MS (ES/+): m/z=470 $[M\text{-t-but+H}]^+$.

Intermediate 101

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate(Syn isomer, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **61** (70 mg) and intermediate **16** (40 mg), 36 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z=566 $[M+Na]^+$.

Intermediate 102

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate(Syn isomer, chain enantiomer 2)

Starting from intermediate **61** (70 mg) and intermediate **15** (40 mg), 74 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z=566 $[M+Na]^+$.

72

Intermediate 103 and 104

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate, (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate, (Syn isomer 2, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **61** (130 mg) and intermediate **16** (76 mg), 92 mg of the title compound **103** and 65 mg of the title compound **104** were obtained as white foams.

Intermediate 103:

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.35 (detection with ninhydrin).
MS (ES/+): m/z=561 $[M+Na]^+$.

Intermediate 104:

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.21 (detection with ninhydrin).
MS (ES/+): m/z=561 $[M+Na]^+$.

Intermediate 105 and 106

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate, (syn isomer 1, chain enantiomer 2)1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate (syn isomer 2, chain enantiomer 2) Starting from intermediate **61** (130 mg) and intermediate **15** (76 mg), 100 mg of the title compound **105** and 87 mg of the title compound **106** were obtained as white foams.

Intermediate 105:

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.35 (detection with ninhydrin).
MS (ES/+): m/z=561 $[M+Na]^+$.

Intermediate 106:

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.21 (detection with ninhydrin).
MS (ES/+): m/z=561 $[M+Na]^+$.

Intermediate 107 and 108

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate (syn isomer 1, chain enantiomer 1)

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 2, chain enantiomer 1) Starting from intermediate **62** (90 mg) and intermediate **16** (61 mg), 48 mg of the title compound **107** and 38 mg of the title compound **108** were obtained as white foams.

Intermediate 107:

HPLC (walk-up): t_R= 7.15 min.

Intermediate 108:

HPLC (walk-up): t_R= 7.12 min.

Intermediate 109 and 110

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate, (syn isomer 1, chain enantiomer 2)

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate, (syn isomer 2, chain enantiomer 2) Starting from intermediate **62** (90 mg) and intermediate **15** (61 mg), 36 mg of the title compound **109** and 32 mg of the title compound **110** were obtained as white foams.

Intermediate 109:

HPLC (walk-up): t_R= 7.15 min.

Intermediate 110:

HPLC (walk-up): t_R= 7.12 min.

Intermediate 111 and 112

1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (syn isomer 1, chain enantiomer 1)1,1-dimethylethyl 4-{2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl}-2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (syn isomer 2, chain enantiomer 1) Starting from intermediate **64** (90 mg) and intermediate **16** (51 mg), 54 mg of the title compound **111** and 66 mg of the title compound **112** were obtained as white foams.

Intermediate 111:

MS (ES/+): m/z=495 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.33 (detection with ninhydrin).

Intermediate 112:

MS (ES/+): m/z=495 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.28 (detection with ninhydrin).

Intermediate 113 and 114

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate, (syn isomer 1, chain enantiomer 1)

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate (syn isomer 2, chain enantiomer 1) Starting from intermediate **65** (100 mg) and intermediate **16** (61 mg), 43 mg of the title compound **113** and 43 mg of the title compound **114** were obtained as white foams.

Intermediate 113:

MS (ES/+): m/z=507 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.32 (detection with ninhydrin).

Intermediate 114:

MS (ES/+): m/z= 507 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.27 (detection with ninhydrin).

Intermediate 115

1,1-dimethylethyl 4-(2-{[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-2-ethenyl-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (syn isomer 1, chain enantiomer 1) Starting from intermediate **63** (28 mg) and intermediate **16** (8 mg), 43 mg of the title compound were obtained as white foam.

MS (ES/+): m/z=495 $[M\text{-}t\text{-}but+H]^+$.

HPLC (walk-up): t_R=7.14

Intermediate 116

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Intermediate **78** (196 mg) was dissolved in dry DMF (5 mL) and, under a Nitrogen athmosphere and at 0°C, NaH 60% dispersion in mineral oil (30 mg) was added. The mixture was allowed to warm to rt and stirred under these conditions for 20 min. Then methyl iodide was added (0.13 mL) and the solution was stirred for 2 h. Water and AcOEt were added; the organic phase separated and washed with brine, dried and evaporated *under vacuum* to give a crude which was purified by flash chromatography (elution with CH:AcOEt from 9:1 to 8:2) to afford the title compound (137 mg) as white foam.
MS (ES/+): m/z= 561 $[M+Na]^+$.

Following the same procedure described to obtain intermediate **116**, intermediates from **117** to **141** were prepared.

Intermediate 117

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **79** (212 mg), 170 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 561 $[M+Na]^+$.

Intermediate 118

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(4-cyanophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **80** (142 mg), 184 mg of the title compound were obtained as a yellow oil without any chromatographic purification.
MS (ES/+): m/z= 568 $[M+Na]^+$.

Intermediate 119

76

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **84** (116 mg), 93 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 575 $[M+Na]^+$.

Intermediate 120

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **85** (105 mg), 91 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 575 $[M+Na]^+$.

Intermediate 121

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(3-cyanophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **86** (126 mg), 80 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 568 $[M+Na]^+$.

Intermediate 122

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(3-cyanophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **87** (97 mg), 33 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 568 $[M+Na]^+$.

Intermediate 123

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate
(Enantiomer 1)

Starting from intermediate **88** (250 mg), 127 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 543 $[M+Na]^+$.

Intermediate 124
1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate
(Enantiomer 2)

Starting from intermediate **89** (107 mg), 71 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 543 $[M+Na]^+$.

Intermediate 125
1,1-dimethylethyl 4-(1-benzofuran-5-yl)-4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-1-piperidinecarboxylate
(Enantiomer 1)

Starting from intermediate **90** (122 mg), 108 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 583 $[M+Na]^+$.

Intermediate 126
1,1-dimethylethyl 4-(1-benzofuran-5-yl)-4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-1-piperidinecarboxylate
(Enantiomer 2)

Starting from intermediate **91** (55 mg), 51 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 583 $[M+Na]^+$.

Intermediate 127

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **95** (166 mg), 47 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 573 $[M+Na]^+$.

Intermediate 128

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **96** (158 mg), 57 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 573 $[M+Na]^+$.

Intermediate 129

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **97** (135 mg), 88 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 507 $[M-t\text{-but}+H]^+$.

Intermediate 130

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

Starting from intermediate **98** (125 mg), 118 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 507 $[M-t\text{-but}+H]^+$.

Intermediate 131

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 1, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **107** (46 mg), 47 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.
HPLC (walk-up): t_R= 7.71 min.

Intermediate 132

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 2, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **108** (36 mg), 37 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.
HPLC (walk-up): t_R= 7.68 min.

Intermediate 133

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 1, chain enantiomer 2)

Starting from intermediate **109** (48 mg), 42 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.
HPLC (walk-up): t_R= 7.70 min.

Intermediate 134

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-4-phenyl-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 2, chain enantiomer 2)

Starting from intermediate **110** (48 mg), 39 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.
HPLC (walk-up): t_R= 7.68 min.

Intermediate 135

80

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 1, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **111** (54 mg), 48 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 565 $[M+H]^+$.

Intermediate 136

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 2, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **112** (66 mg), 54 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z= 565 $[M+H]^+$.

Intermediate 137

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 1, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **113** (43 mg), 43 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.
MS (ES/+): m/z= 599 $[M+Na]^+$.

Intermediate 138

1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-methyl-1-piperidinecarboxylate(syn isomer 2, chain enantiomer 1)

Starting from intermediate **114** (43 mg), 43 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.
MS (ES/+): m/z= 599 $[M+Na]^+$.

81

Intermediate 139
1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-2-ethenyl-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate
(Syn Isomer 1, Chain Enantiomer 1)

Starting from intermediate **115** (8.5 mg), 8.5 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z=509 $[M\text{-t-but} +H]^+$.
HPLC (walk-up) t_R= 7.7

Intermediate 140
1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate
(Enantiomer 1)

DIPEA (290 µL) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (239 mg) were added to a solution of intermediate **40** (249 mg) in anhydrous DMF (4 mL) under a Nitrogen atmosphere. After stirring for 30 minutes, intermediate **16** (140 mg) was added. The mixture was stirred at rt overnight, then it was diluted with AcOEt, washed with aqueous std $NaHCO_3$,water and brine; then it was dried and evaporated *under vacuum* to give a crude product [T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.50 (detection with ninhydrin)]. This intermediate was dissolved in dry DMF (4 mL) and, under a Nitrogen athmosphere and at 0°C, NaH 60% dispersion in mineral oil (53 mg) was added. The mixture was allowed to warm to rt and stirred under these conditions for 20 min. Then methyl iodide was added (0.41 mL) and the solution was stirred for 2 h at 50°C. Water and AcOEt were added; the organic phase separated and washed with brine, dried and evaporated *under vacuum* to give the title compound (396 mg) as white foam without any further purification.
T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.62 (detection with ninhydrin)
MS (ES/+): m/z= 591 $[M +Na]^+$.

Intermediate 141
1,1-dimethylethyl 4-{2-[[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl](methyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-piperidinecarboxylate
(Enantiomer 2)

DIPEA (290 µL) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (239 mg) were added to a solution of intermediate **40** (249 mg) in anhydrous DMF (4

82

mL) under a Nitrogen atmosphere. After stirring for 30 minutes, intermediate **15** (140 mg) was added. The mixture was stirred at rt overnight, then it was diluted with AcOEt, washed with aqueous std $NaHCO_3$, water and brine; then it was dried and evaporated *under vacuum* to give a crude product [T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, *Rf*=0.50 (detection with ninhydrin)]. This intermediate was dissolved in dry DMF (5 mL) and, under a Nitrogen athmosphere and at 0°C, NaH 60% dispersion in mineral oil (53 mg) was added. The mixture was allowed to warm to rt and stirred under these conditions for 20 min. Then methyl iodide was added (0.41 mL) and the solution was stirred for 2 h at 50°C. Water and AcOEt were added; the organic phase separated and washed with brine, dried and evaporated *under vacuum* to give the title compound (372 mg) as white foam without any further purification.
T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.62 (detection with ninhydrin).
MS (ES/+): m/z= 591 $[M+Na]^+$.

Example 1

***N*-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

TFA (1.5 mL) was added to a solution of intermediate **66** (140 mg) in anhydrous DCM (6 mL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred 1 h before being concentrated *in vacuo* at 0°C. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH3 0.25 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (90 mg) as a white foam.
T.l.c : DCM/MeOH 75:25, Rf=0.25 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

Example 2

***N*-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 50 µl) was added to a stirred solution of Example 1 (80 mg) in CH_3CN (6 mL) under a Nitrogen atmosphere at rt. After 30 minutes sodium triacetoxyborohydride (50 mg) was added. The mixture was stirred for further 2 h then it was quenched with aqueous std $NaHCO_3$(5 mL) and extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried, concentrated *in vacuo*, and the residue purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH3 0.25 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (70 mg) as a white foam.

T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf=0.4 (detection with nyhydrine).

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 7.96-7.90 (m, 2H); 7.95 (s,1H); 7.60-7.47 (m, 2H); 7.32 (dd, 2H); 7.08 (s, 1H); 6.92 (t, 2H); 4.75 (s, 2H); 2.70-2.01 (m, 16H).

MS (ES/+): m/z=440 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **3** was prepared.

Example 3
***N*-[(3-Cyano-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from intermediate **67** (81 mg), 50 mg of the title compound were obtained as a white solid.

NMR ($CDCl_3$): δ 11 (ppm) 8.18 (m, 1H); 8.1-7.9 (m, 2H); 7.7-7.5 (m, 2H); 7.3-6.8 (m, 5H); 4.86 (s, 2H); 3.99 (t, 2H); 3.5-2.0 (m, 11H).

MS (ES/+): m/z=416 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **4** was prepared.

Example 4
***N*-[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from example **3** (45 mg), 40 mg of the title compound were obtained as a white solid.

T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0.11 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=430 $[M+H]^+$.

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 8.50 (s, 1H); 8.15-8.00 (m, 2H); 7.75-7.70 (m, 2H); 7.40-7.25 (s+dd, 3H); 7.00-6.85 (t, 2H); 4.80 (s, 2H); 2.70 (s, 2H); 2.50-2.40 (m+s, 7H); 2.20-2.00 (m+s, 7H).

Example 5
***N*-[(3-Cyano-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide hydrochloride**

Example **4** (37 mg) was dissolved in Et2O (2.0 mL), cooled to 0°C and treated with HCl 1M solution in Et2O (1.0 mL). The mixture was stirred at 0°C for 10 minutes, then it was

concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with pentane to give the title compound (35.0 mg) as a white solid.

NMR (d_6-DMSO): δ 12 (ppm) 9.8-9.6 (br, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.1-7.6 (m, 4H); 7.50-7.25 (m, 3H); 7.00 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 3.4-2.4 (m, 14H); 2.1-1.8 (m, 2H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **6** was prepared.

Example 6
***N*-[(3-Bromo-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from intermediate **68** (58 mg), 30 mg of the title compound were obtained as a white solid.

T.l.c.: DCM/MeOH 7:3, Rf=0.12.

NMR (d_6-DMSO):δ 11 (ppm) 8.08 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.53-7.47 (m, 2H); 7.28 (dd, 2H); 7.23 (d, 1H); 6.89 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 2.68 (s, 2H); 2.8-1.8 (m, 8H); 2.42 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z = 469 , 471 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **7** was prepared.

Example 7
***N*-[(3-Bromo-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from example **6** (27 mg), 19 mg of the title compound were obtained as a white solid.

T.l.c. DCM/MeOH 7:3, Rf=0.25.

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 8.08 (s, 1H); 7.92-7.88 (m, 2H); 7.53-7.46 (m, 2H); 7.29-6.85 (m, 5H); 4.72 (s, 2H); 2.7-1.9 (m, 16H).

MS (ES/+): m/z=483, 485 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **1**, examples **8** was prepared.

Example 8
***N*-[(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from intermediate **69** (164 mg), 62 mg of the title compound were obtained as a white solid.

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 8.02 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.38-7.31 (dd, 2H); 7.00-6.98 (m, 2H); 6.96 (d, 1H); 6.94 (d, 1H); 6-5 (vbs, 1H); 4.56 (s, 2H); 2.93 (m, 2H); 2.72 (s, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.53 (s, 3H); 2.2-1.9 (m, 4H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **9** was prepared.

Example 9

***N*-[(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from example **8** (57 mg), 45 mg of the title compound were obtained as a white solid.

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 8.00 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.35-7.25 (m, 2H); 7.1-6.9 (m, 4H); 6.96 (d, 1H); 4.54 (s, 2H); 2.60 (2d, 2H); 2.5 (s, 3H); 2.6-2.0 (m, 8H); 2.07 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z=473, 475 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **10** was prepared.

Example 10

***N*-[1-(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from intermediate **70** (93 mg), 71 mg of the title compound were obtained as a white solid.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.6 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.1 (s, 1H); 6.8 (t, 2H); 6.7 (s, 1H); 6.2 (q, 1H); 2.9 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.6 (s, 2H); 2.5-2.0 (m, 4H); 2.1 (s, 3H); 1.3 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=473, 475 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **11** was prepared.

Example 11

***N*-[1-(5-bromo-1-benzofuran-7-yl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from example **10** (50 mg), 32 mg of the title compound were obtained as a white solid.

86

MS (ES/+): m/z=487-489 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.6 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.3 (m, 2H); 7.1 (s, 1H); 6.8 (t, 2H); 6.7 (s, 1H); 6.2 (q, 1H); 2.7-2.0 (m, 8H); 2.7 (s, 3H); 2.2 (s, 3H); 2.1 (s, 2H); 1.3 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **12** was prepared.

Example 12
***N*-[(5-cyano-1-benzofuran-7-yl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from intermediate **71** (93 mg), 71 mg of the title compound were obtained as a white solid.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.8 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.3 - 7.1 (m, 3H); 6.8 (m, 2H); 4.6 (s, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.6 (s, 2H); 2.5 (s, 3H); 2.3 (m, 2H); 2.1 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z=406 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **13** was prepared.

Example 13
***N*-[(5-cyano-1-benzofuran-7-yl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from Example **12** (66 mg), 45 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=420 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.8 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.3 - 7.1 (m, 3H); 6.8 (m, 2H); 4.6 (s, 2H); 3.0 – 2.0 (m, 8H); 2.7 (s, 3H); 2.4 (s, 2H); 2.2 (s, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **14** was prepared.

Example 14
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **75** (55 mg), 24 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=430 $[M+H]^+$.

87

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **15** was prepared.

Example 15
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **14** (24 mg), 11 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **5**, example **16** was prepared.

Example 16
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide hydrochloride (Enantiomer 1)**

Starting from example **15** (155 mg), 136 mg of the title compound were obtained as a white solid.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 9.69 (bs, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.82 (bs, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.7 (t, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.4-6.9 (m, 4H); 6.31 (q, 1H); 2.9-2.0 (m, 16H); 1.33 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **17** was prepared.

Example 17
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **76** (42 mg), 14 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **18** was prepared.

Example 18
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **17** (14 mg), 11 mg of the title compound were obtained as a white solid.
MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **5**, example **19** was prepared.

Example 19
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide hydrochloride (Enantiomer 1)**

Starting from example **18** (11 mg), 10 mg of the title compound were obtained as a white solid.
NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 9.69 (bs, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.82 (bs, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.7 (t, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.4-6.9 (m, 3H); 6.31 (q, 1H); 2.9-2.0 (m, 19H); 1.33 (d, 3H).
MS (ES/+): m/z=458 $[M-HCl+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **20** was prepared.

Example 20
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**
Starting from intermediate **73** (61 mg), 47 mg of the title compound were obtained as a white solid.
MS (ES/+): m/z=430 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **21** was prepared.

Example 21
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**
Starting from example **20** (47 mg), 41 mg of the title compound were obtained as a white solid.
MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

89

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.55 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.7 (t, 1H); 7.64 (t, 1H); 7.35 (dd, 2H); 6.95 (t, 2H); 6.31 (q, 1H); 2..63 (d, 1H); 2.56 (d, 1H); 2.46 (bm, 2H); 2.25-2.0 (bm, 6H); 2.10 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 1.32 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **22** was prepared.

Example 22
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **74** (65 mg), 52 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **23** was prepared.

Example 23
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **22** (52 mg), 38 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.55 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.64 (t, 1H); 7.20 (dd, 1H); 7.15 (m, 1H); 6.89 (t, 1H); 6.31 (q, 1H); 2..62 (d, 1H); 2.52 (d, 1H); 2.45 (bm, 2H); 2.5-2.0 (bm, 6H); 2.10 (s, 3H); 2.09 (s, 3H); 2.01 (s, 3H); 1.31 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **24** was prepared.

Example 24
***N*-[1-(5-cyano-1-benzofuran-7-yl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from intermediate **72** (200 mg), 22 mg of the title compound were obtained as a yellowish oil.

MS (ES/+): m/z=420 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.86 (s, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.25 (m, 2H); 6.89 (t, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.23 (q, 1H); 2.59 (s, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.2-2.0 (bm, 8H); 1.39 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **25** was prepared.

Example 25

***N*-[1-(5-cyano-1-benzofuran-7-yl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from example **24** (137 mg), 118 mg of the title compound were obtained as a white solid.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.86 (s, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.26 (dd, 2H); 6.88 (t, 2H); 6.82 (d, 1H); 6.23 (q, 1H); 2.59 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.65-2.0 (bm, 8H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **26** was prepared.

Example 26

***N*-[(3-cyano-6-fluoro-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from intermediate **77** (100 mg), 75 mg of the title compound were obtained as a yellow oil without any chromatographic purification.

MS (ES/+): m/z=434 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.11 (dd, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.39 (ddd, 1H); 7.27 (dd, 2H); 7.21 (s, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.81 (s, 2H); 2.67 (s, 2H); 2.64-2.52 (bm, 2H); 3.43-2.07 (bm, 6H); 2.34 (s, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **27** was prepared.

Example 27

***N*-[(3-cyano-6-fluoro-1-naphthalenyl)methyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide**

Starting from example **26** (71 mg), 52 mg of the title compound were obtained as a yellow oil.

MS (ES/+): m/z=448 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.11 (dd, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.39 (ddd, 1H); 7.27 (dd, 2H); 7.21 (s, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.81 (s, 2H); 2.67 (s, 2H); 2.64-2.52 (bm, 2H); 3.43-2.07 (bm, 6H); 2.34 (s, 3H); 2.23 (s, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **28** was prepared.

Example 28
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **78** (61 mg), 39 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=425 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.96 (m, 1H); 7.78 (m 1H); 7.77 (d, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.17 (dd, 2H); 7.13 (d, 1H); 6.89 (t, 2H); 5.68 (m, 1H); 4.91 (d, 1H); 3.05 (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 2.43 (2d, 2H); 2.5-2.0 (bm, 4H); 1.33 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **29** was prepared.

Example 29
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]acetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **28** (27 mg), 23 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=439 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.94 (m, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.14 (dd, 2H); 7.08 (d, 1H); 6.83 (t, 2H); 5.64 (m, 1H); 4.77 (d, 1H); 2.7-2.5 (bm, 2H); 2.4 (2d, 2H); 2.5-2.0 (bm, 6H); 2.23 (s, 3H); 1.27 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **30** was prepared.

Example 30
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]acetamide (Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **79** (60 mg), 34 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=425 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.96 (m, 1H); 7.78 (m 1H); 7.77 (d, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.17 (dd, 2H); 7.13 (d, 1H); 6.89 (t, 2H); 5.68 (m, 1H); 4.91 (d, 1H); 3.05 (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 2.43 (2d, 2H); 2.5-2.0 (bm, 4H); 1.33 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **31** was prepared.

Example 31
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]acetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **30** (22 mg), 21 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=8:2.
MS (ES/+): m/z=439 $[M+H]^+$.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.94 (m, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.14 (dd, 2H); 7.08 (d, 1H); 6.83 (t, 2H); 5.64 (m, 1H); 4.77 (d, 1H); 2.7-2.5 (bm, 2H); 2.4 (2d, 2H); 2.5-2.0 (bm, 6H); 2.23 (s, 3H); 1.27 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **32** was prepared.

Example 32
2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **82** (107 mg), 85 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.
MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **33** was prepared.

Example 33
2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)
Starting from example **32** (85 mg), 60 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=8:2.
MS (ES/+): m/z=463 $[M+H]^+$.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.21 (s, 1H); 6.98 (s, 2H); 6.83-6.73 (m, 3H); 5.95-5.80 (s+q, 2/1H); 2.7-2.0 (m, 8H); 2.58 (s, 2H); 2.24 (s, 3H); 2.11 (s, 3H); 1.24 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **34** was prepared.

Example 34

2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3,5-dibromophenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **83** (128 mg), 106 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.

MS (ES/+): m/z=539 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **35** was prepared.

Example 35

2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3,5-dibromophenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)

Starting from example **34** (96 mg), 79 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=553 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.5 (s, 1H); 7.2 (s, 2H); 6.8-6.7 (m, 3H); 5.9-5.8 (s+q, 2/1H); 2.7-2.0 (m, 8H); 2.6 (s, 2H); 2.2 (s, 3H); 2.1 (s, 3H); 1.2 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **36** was prepared.

Example 36

***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **92** (276 mg), 193 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.88 (m, 2H); 7.59 (m, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.00 (m, 2H); 6.75 (t, 1H); 6.48 (q, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.14 (m, 2H); 2.86 (m, 2H); 2.54 (s, 2H); 2.6-2.35 (bm, 2H); 2.25-2.05 (m, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **37** was prepared.

Example 37

***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **36** (164 mg), 88 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=474 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.87 (m, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.46 (s, 1H); 7.01 (m, 2H); 6.71 (t, 1H); 6.51 (q, 1H); 3.82 (s, 3H); 2.7-2.5 (bm, 2H); 2.53 (s, 2H); 2.5-2.0 (bm, 6H); 2.22 (s, 3H); 1.94 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **38** was prepared.

Example 38
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**
Starting from intermediate **93** (300 mg), 182 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.88 (m, 2H); 7.59 (m, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.00 (m, 2H); 6.75 (t, 1H); 6.48 (q, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.14 (m, 2H); 2.86 (m, 2H); 2.54 (s, 2H); 2.6-2.35 (bm, 2H); 2.25-2.05 (m, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **39** was prepared.

Example 39
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**
Starting from example **38** (152 mg), 133 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=474 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.87 (m, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.46 (s, 1H); 7.01 (m, 2H); 6.71 (t, 1H); 6.51 (q, 1H); 3.82 (s, 3H); 2.7-2.5 (bm, 2H); 2.53 (s, 2H); 2.5-2.0 (bm, 6H); 2.22 (s, 3H); 1.94 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **40** was prepared.

Example 40
***N*-[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide**
Starting from intermediate **93** (240 mg), 164 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=446 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 8.1-8.0 (bm, 1H); 7.89 (m, 1H); 7.63 (m, 2H); 7.24 (s, 1H); 6.98 (m, 2H); 6.79 (t, 1H); 4.85 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.2 (bm, 2H); 2.9 (m, 2H); 2.66 (s, 2H); 2.6-2.1 (bm, 4H); 2.39 (s, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **41** was prepared.

Example 41

***N*-[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide**

Starting from example **40** (132 mg), 111 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.64 (m, 2H); 7.62 (s, 1H); 7.1-6.95 (m, 2H); 6.74 (t, 1H); 4.85 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 2.64 (s, 2H); 2.6 (bm, 2H); 2.5-2.0 (bm, 6H); 2.34 (s, 3H); 2.22 (s, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **42** was prepared.

Example 42

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide(Enantiomer 1)**

Starting from i intermediate **140** (396 mg), 230 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=469 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **43** was prepared.

Example 43

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **42** (195 mg), 180 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=483 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.9 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.3 (s, 1H); 7.03 (dd, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.64 (t, 1H); 6.50 (q, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.7-2.5 (bm, 2H); 2.53 (s, 2H); 2.5-2.0 (bm, 6H); 2.22 (s, 3H); 1.92 (s, 3H); 1.35 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **44** was prepared.

Example 44

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide(Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **141** (372 mg), 226 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=469 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.85 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.3 (s, 1H); 7.03 (dd, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.66 (t, 1H); 6.48 (q, 1H); 3.80 (s, 3H);3.06 (bm, 2H); 2.81 (q, 2H); 2.54 (s, 2H); 2.5-2.25 (bm, 2H); 2.25-1.95 (bm, 2H); 1.94 (s, 3H); 1.36 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **45** was prepared.

Example 45

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-{4-[3-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-4-piperidinyl}-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **44** (192 mg), 176 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=483 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.9 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.3 (s, 1H); 7.03 (dd, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.64 (t, 1H); 6.50 (q, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.7-2.5 (bm, 2H); 2.53 (s, 2H); 2.5-2.0 (bm, 6H); 2.22 (s, 3H); 1.92 (s, 3H); 1.35 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **46** was prepared.

Example 46

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-cyanophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **81** (31 mg), 13 mg of the title compound were obtained as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.8 (d, 1H); 7.78 (d, 2H); 7.54 (d, 2H); 7.48-7.55 (m, 3H); 7.41 (tt, 1H); 7.35 (d, 1H); 6.47 (q, 1H); 3.0 (m, 2H); 2.79 (m, 2H); 2.67 (s, 2H); 2.36 (bm, 2H); 2.14 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.4 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **47** was prepared.

Example 47

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-cyanophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **118** (184 mg), 55 mg of the title compound were obtained as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.8 (d, 1H); 7.78 (d, 2H); 7.54 (d, 2H); 7.48-7.55 (m, 3H); 7.41 (tt, 1H); 7.35 (d, 1H); 6.47 (q, 1H); 3.0 (m, 2H); 2.79 (m, 2H); 2.67 (s, 2H); 2.36 (bm, 2H); 2.14 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.4 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **48** was prepared.

Example 48

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-cyanophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **47** (21 mg), 23 mg of the title compound were obtained as a white foam without any chromatographic purification.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.7 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.46-7.61 (bm, 3H); 7.38-7.47 (m, 3H); 7.26 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 6.32 (q, 1H); 2.93 (bm, 2H); 2.61 (d, 1H); 2.56 (d, 1H); 2.75-2.25 (bm, 6H); 2.4 (bs, 3H); 2.08 (s, 3H); 1.31 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **49** was prepared.

Example 49

2-[4-(1-benzofuran-5-yl)-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)

Starting from intermediate **125** (108 mg), 86 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=461 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.84 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.34 (t, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.24 (d, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.48 (q, 1H); 3.19 (bm, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.72 (bd, 1H); 2.69 (d, 1H); 2.62 (d, 1H); 2.57 (bd, 1H); 2.36 (bt, 1H); 2.24 (bt, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.28 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **50** was prepared.

Example 50
2-[4-(1-benzofuran-5-yl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)
Starting from example **49** (60 mg), 44 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=9:1.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.8 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.46 (q, 1H); 2.97 (bm, 2H); 2.8-2.5 (bm, 2H); 2.68 (d, 1H); 2.63 (d, 1H); 2.7-2.3 (bm, 4H); 2.42 (bs, 3H); 1.82 (s, 3H);1.27 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **51** was prepared.

Example 51
2-[4-(1-benzofuran-5-yl)-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)
Starting from intermediate **126** (51 mg), 35 mg of the title compound were obtained as a white foam.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.84 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.34 (t, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.24 (d, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.48 (q, 1H); 3.19 (bm, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.72 (bd, 1H); 2.69 (d, 1H); 2.62 (d, 1H); 2.57 (bd, 1H); 2.36 (bt, 1H); 2.24 (bt, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.28 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **52** was prepared.

Example 52
2-[4-(1-benzofuran-5-yl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)
Starting from example **51** (20 mg), 13 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=9:1.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.75 (s, 1H); 7.74 (d, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.58 (bs, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.42 (bd, 1H); 7.34-7.25 (m, 2H); 7.25 (d, 1H); 6.66 (bs, 1H); 6.43 (q, 1H); 3.19 (bm, 2H); 2.79 (bm, 2H); 2.71 (d, 1H); 2.65 (d, 1H); 2.8-2.45 (bm, 4H); 2.57 (bs, 3H); 1.88 (s, 3H);1.29 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **53** was prepared.

Example 53

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn Isomer 1, Chain Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **137** (43 mg), 34 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=477 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.92 (d, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.01 (d, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.52 (q, 1H); 4.52 (m, 2H); 3.43 (bm, 1H); 3.34 (bt, 1H); 3.01 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.78 (d, 1H); 2.75 (dm, 1H); 2.65 (d, 1H); 2.48 (bd, 1H); 1.96 (td, 1H);1.91 (s, 3H); 1.76 (bt, 1H); 1.49 (d, 3H); 1.38 (d, 3H); 1.3 (t, 1H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **54** was prepared.

Example 54

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn Isomer 1, Chain Enantiomer 1)**

Starting from example **53** (24 mg), 19 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=491 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.85 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.23 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 6.92 (dd, 1H); 6.49 (d, 1H); 6.44 (q, 1H); 4.41 (m, 2H); 3.06 (bm, 1H); 2.93 (m, 1H); 2.89 (dm, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.79 (m, 1H); 2.74 (d, 1H); 2.6 (dm, 1H); 2.52 (d, 1H); 2.46 (bm, 3H); 2.24 (bd, 1H); 1.99 (bm, 1H); 1.76 (s, 3H); 1.74 (bt, 1H); 1.29 (d, 3H); 1.26 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **55** was prepared.

Example 55

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn Isomer 2, Chain Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **138** (43 mg), 35 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=477 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.89 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.63 (d, 1H); 6.52 (q, 1H); 4.54 (m, 2H); 3.48 (bm, 1H); 3.34 (bt, 1H); 3.21 (t, 1H); 3.04 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 2.83 (d, 1H); 2.79 (dm, 1H); 2.59 (d, 1H); 2.4 (bd, 1H); 2 (td, 1H);1.88 (s, 3H); 1.54 (bt, 1H); 1.43 (d, 3H); 1.39 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **56** was prepared.

Example 56

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn Isomer 2, Chain Enantiomer 1)**

Starting from example **55** (25 mg), 19 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=491 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.86 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.46 (t, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.03 (s, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.55 (d, 1H); 6.48 (q, 1H); 4.47 (m, 2H); 3.46 (m, 2H); 3.14 (bm, 1H); 2.96 (m, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.77 (d, 1H); 2.65 (dm, 1H); 2.54 (d, 1H); 2.53 (bm, 3H); 2.31 (bm, 1H); 1.82 (bm, 1H); 1.78 (s, 3H); 1.37 (d, 3H); 1.35 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, examples **57** was prepared.

Example 57

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[2-ethenyl-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn Isomer 1, Chain Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **139** (8.5 mg), 3.4 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=465 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.79 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.45 (td, 1H); 7.39 (td, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.18 (dd, 2H); 6.76 (td, 2H); 6.41 (q, 1H); 5.88 (m, 1H); 5.32 (d, 1H); 5.16 (d, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.25 (bd, 1H); 2.75 (d, 1H); 2.65 (bd, 1H); 2.61 (d, 1H); 2.4 (dm, 1H); 1.8-2.0 (m, 1H); 1.86 (s, 3H); 1.78 (tm, 1H); 1.63 (bt, 1H); 1.27 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **58** was prepared.

Example 58

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **119** (92 mg), 75 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.81 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.04 - 6.90 (m, 3H); 6.45 (q, 1H); 3.02 (m, 2H); 2.79 (m, 2H); 2.54 (s, 2H); 2.45 (bd, 1H); 2.3 (bd, 1H); 2.21 (s, 3H); 2.17 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.94 (s, 3H); 1.33 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **59** was prepared.

Example 59

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **58** (37 mg), 38 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.83 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.1-6.99 (m, 3H); 6.49 (q, 1H); 2.98 (bm, 2H); 2.6 (s, 2H); 2.7-2.2 (bm, 6H); 2.41 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 1.99 (s, 3H); 1.39 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **60** was prepared.

Example 60

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **120** (90 mg), 72 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.77 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.46 (t, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.04 - 6.90 (m, 3H); 6.43 (q, 1H); 3.13 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.56 (d, 1H); 2.52 (d, 1H); 2.42 (bd, 1H); 2.26 (bt, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.11 (bt, 1H); 2.01 (bm, 1H); 1.95 (s, 3H); 1.33 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **61** was prepared.

Example 61

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(3-fluoro-4-methylphenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **60** (30 mg), 24 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.83 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.1-6.99 (m, 3H); 6.49 (q, 1H); 2.98 (bm, 2H); 2.6 (s, 2H); 2.7-2.2 (bm, 6H); 2.41 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 1.99 (s, 3H); 1.39 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **62** was prepared.

Example 62

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(3-cyanophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **121** (80 mg), 61 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=446 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.79 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.66 (bd, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.42 (td, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.35 (d, 1H); 6.47 (q, 1H); 3.01 (bm, 2H); 2.81 (bm, 2H); 2.66 (s, 2H); 2.45-2.3 (bm, 2H); 2.2 (tm, 1H); 2.11 (s, 3H); 2.09 (m, 1H); 1.4 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **63** was prepared.

Example 63

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(3-cyanophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **62** (40 mg), 41 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.79 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.7 (bm, 1H); 7.71 (bs, 1H); 7.64 (bm, 1H); 7.7-7.6 (bm, 1H); 7.6-7.45 (bm, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.36 (d, 1H); 6.37 (bm, 1H); 3.5-3.15 (bm, 2H); 2.9-2.5 (bm, 2H); 2.72 (d, 1H); 2.68 (bs, 3H); 2.7-2.5 (bm, 3H); 2.66 (d, 1H); 2.25 (bs, 3H); 2.04 (bm, 1H); 1.43 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **64** was prepared.

Example 64

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(3-cyanophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **122** (33 mg), 27 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=446 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.79 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.66 (bd, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.42 (td, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.35 (d, 1H); 6.47 (q, 1H); 3.01 (bm, 2H); 2.81 (bm, 2H); 2.66 (s, 2H); 2.45-2.3 (bm, 2H); 2.2 (tm, 1H); 2.11 (s, 3H); 2.09 (m, 1H); 1.4 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **65** was prepared.

Example 65

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(3-cyanophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **64** (13 mg), 14 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.79 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.7 (bm, 1H); 7.71 (bs, 1H); 7.64 (bm, 1H); 7.7-7.6 (bm, 1H); 7.6-7.45 (bm, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.36 (d, 1H); 6.37 (bm, 1H); 3.5-3.15 (bm, 2H); 2.9-2.5 (bm, 2H); 2.72 (d, 1H); 2.68 (bs, 3H); 2.7-2.5 (bm, 3H); 2.66 (d, 1H); 2.25 (bs, 3H); 2.04 (bm, 1H); 1.43 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **66** was prepared.

Example 66

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **123** (125 mg), 97 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=421 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.87 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.52 (td, 1H); 7.46 (td, 1H); 7.16-7.36 (m, 6H); 6.49 (q, 1H); 3.21 (bt, 2H); 2.93 (bdd, 2H); 2.71 (bd, 1H); 2.64 (d, 1H); 2.59 (d, 1H); 2.54 (bd, 1H); 2.33 (bt, 1H); 2.2 (m, 1H); 1.88 (s, 3H); 1.35 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **67** was prepared.

Example 67
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **66** (65 mg), 65 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=8:2.
MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.78 (d, 1H); 7.76 (d, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.24-7.36 (m, 5H); 6.45 (q, 1H); 3.23 (bm, 2H); 2.78 (bm, 2H); 2.68 (d, 1H); 2.61 (s, 3H); 2.6 (d, 1H); 2.46-2.75 (bm, 4H); 1.96 (bs, 3H); 1.35 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **68** was prepared.

Example 68
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **124** (70 mg), 54 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z=421 $[M+H]^+$.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.81 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.16-7.36 (m, 6H); 6.46 (q, 1H); 3.48 (bt, 1H); 3.39 (bm, 1H); 3.09 (bt, 1H); 3.03 (bt, 1H); 2.89 (bd, 1H); 2.73 (bd, 1H); 2.62 (d, 1H); 2.57 (d, 1H); 2.44 (bt, 1H); 2.35 (bm, 1H); 1.91 (s, 3H); 1.34 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **69** was prepared.

Example 69
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **68** (35 mg), 34 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM 100% to DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.77 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.3-7.4 (m, 6H); 6.41 (q, 1H); 3.42 (bm, 2H); 3.04 (bd, 1H); 2.95 (bd, 1H); 2.5-2.8 (bm, 4H); 2.7 (d, 1H); 2.66 (s, 3H); 2.63 (d, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.34 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **70** was prepared.

Example 70
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-{4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}acetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **127** (47 mg), 40 mg of the title compound were obtained as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.93 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.22 (d, 2H); 6.71 (d, 2H); 6.53 (q, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.1 (bm, 2H); 2.87 (bm, 2H); 2.6 (d, 1H); 2.56 (d, 1H); 2.55 (bd, 1H); 2.41 (bd, 1H); 2.21 (bt, 1H); 2.11 (bt, 1H); 1.9 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **71** was prepared.

Example 71
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-{1-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}acetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **70** (30 mg), 16 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM:MeOH=98: 2 to 8:2.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.85 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.44 (t, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.23 (d, 2H); 6.75 (d, 2H); 6.5 (q, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.05 (bm, 2H); 2.7 (bm, 2H); 2.63 (d, 1H); 2.6 (d, 1H); 2.51 (s, 3H); 2.35-2.15 (bm, 4H); 1.95 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **72** was prepared.

Example 72
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-{4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}acetamide (Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **128** (57 mg), 46 mg of the title compound were obtained as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.93 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.6-7.4 (dt, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.22 (d, 2H); 6.72 (d, 2H); 6.53 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.15 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 2.59 (s, 2H); 2.5 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 1.9 (bs, 3H); 1.38 (s, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **73** was prepared.

Example 73
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-[1-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl]acetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **72** (36 mg), 31 mg of the title compound were obtained as a white foam after chromatographic purification eluting with DCM:MeOH=98: 2 to 8:2.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.89 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.23 (d, 2H); 6.73 (d, 2H); 6.51 (q, 1H); 3.77 (s, 3H); 2.89 (bm, 2H); 2.5-2.7 (bm, 2H); 2.61 (d, 1H); 2.56 (d, 1H); 2.4 (s, 3H); 2.5-2.2 (bm, 4H); 1.91 (s, 3H); 1.37 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **74** was prepared.

Example 74
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **129** (88 mg), 65 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=463 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.83 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.11 (dd, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.48 (q, 1H); 4.58 (m, 2H); 3.46 (bm, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.15-2.9 (m, 4H); 2.9-2.6 (bm, 2H); 2.62 (d, 1H); 2.54 (d, 1H); 2.38 (td, 1H); 2.29 (bt, 1H); 1.96 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **75** was prepared.

Example 75
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **74** (40 mg), 43 mg of the title compound were obtained without any further chromatographic purification.

MS (ES/+): m/z=477 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.77 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.04 (s, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.41 (q, 1H); 4.46 (m, 2H); 2.85-2.30 (m, 4H); 2.6-2.3 (bm, 5H); 2.52 (d, 1H); 2.49 (d, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.21 (bt, 1H); 1.83 (s, 3H); 1.28 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **76** was prepared.

Example 76

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from Intermediate **130** (118 mg), 88 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=463 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.91 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.06 (dd, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.53 (q, 1H); 4.56 (m, 2H); 3.46 (bm, 1H); 3.14 (m, 1H); 3.15-2.85 (m, 4H); 2.61 (d, 1H); 2.58 (bm, 1H); 2.56 (d, 1H); 2.41 (bd, 1H); 2.26 (bm, 1H); 2.14 (bm,. 1H); 1.92 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **77** was prepared.

Example 77

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **76** (40 mg), 29 mg of the title compound were obtained after chromatographic purification eluting with DCM:MeOH=98: 2 to 8:2.

MS (ES/+): m/z=477 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.86 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.46 (t, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.07 (dd, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.5 (q, 1H); 4.57 (m, 2H); 3.2-2.9 (m, 2H); 3.02 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 2.75-2.5 (m, 2H); 2.62 (d, 1H); 2.6-2.4 (m, 2H); 2.56 (d, 1H); 2.46 (bs, 3H); 2.5-2.25 (bm, 2H); 1.94 (s, 3H); 1.38 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **78** was prepared.

Example 78
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-[2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl]acetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)**

Starting from intermediate **135** (47 mg), 36 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z=465 $[M+H]^+$.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.94 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.19 (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 6.52 (q, 1h); 3.74 (s, 3H); 3.3 (m, 2H); 2.79 (d, 1H); 2.69 (bd, 1H); 2.66 (d, 1H); 2.46 (dm, 1H); 1.88 (s, 3H); 1.83 (m, 1H); 1.57 (t, 1H); 1.37 (d, 3H); 1.35 (d, 3H); 1.25-1.4 (m, 1H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **79** was prepared.

Example 79
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[1,2-dimethyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)**

Starting from example **78** (25 mg), 23 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z=479 $[M+H]^+$.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.91 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.1 (d, 2H); 6.55 (d, 2H); 6.53 (q, 1h); 3.74 (s, 3H); 3.25 (bm, 1H); 3. (bm, 1H); 2.7 (d, 1H); 2.69 (dm, 1H); 2.61 (d, 1H); 2.6 (bs, 3H); 2.45 (bd, 1H); 1.83 (t, 1H); 1.75 (s, 3H); 1.63 (m, 1H); 1.41 (d, 3H); 1.31 (m, 1H); 1.34 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, example **80** was prepared.

Example 80
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-[2-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl]acetamide**

Starting from intermediate **136** (50 mg), 23 mg of the title compound were obtained as a white foam.
MS (ES/+): m/z=465 $[M+H]^+$.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.85 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.17 (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 6.52 (q, 1h); 3.7 (s, 3H); 3.3-3.17 (m, 2H); 2.79 (d,

1H); 2.69 (bd, 1H); 2.6 (d, 1H); 2.46 (dm, 1H); 1.8 (s, 3H); 1.98 (m, 1H); 1.57 (t, 1H); 1.37 (d, 3H); 1.35 (d, 3H); 1.25-1.4 (m, 1H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, example **81** was prepared.

Example 81
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 1)**

Starting from example **80** (13 mg), 12 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=479 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.91 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.18 (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 6.53 (q, 1h); 3.74 (s, 3H); 3.18 (bm, 1H); 2.85 (bm, 1H); 2.8 (d, 1H); 2.69 (dm, 1H); 2.61 (d, 1H); 2.58 (bs, 3H); 2.42 (bd, 1H); 1.83 (t, 1H); 1.8 (s, 3H); 1.63 (m, 1H); 1.4 (d, 3H); 1.31 (m, 1H); 1.22 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, examples **82 and 83, 84** and **85** were prepared.

Example 82 and 83
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)**
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 1)**

Starting from intermediate **99** (42 mg), 38 mg of a mixture of title compounds **82** and **83** was obtained as a white foam.

The mixture was then purified by semipreparative SFC (Gilson) chromatography [semipreparative conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 2.1 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 15% vs CO_2; flow rate= 22 mL/min; pressure = 196 bar; T = 36°C; UV wavelenght: 220 nm; loop = 2mL] to obtain title compound **82** [analytical conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0.46 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 15% vs CO_2; flow rate= 2.5 mL/min; pressure = 190 bar; T = 35°C; UV wavelenght: 220 nm; loop = 2mL retention time = 14.9 minutes] (14 mg) and title compound **83** (6 mg) [same analytical conditions retention time = 18.7 minutes].

Example 82:

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s,1H); 7.97 (d, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.65 (td, 1H); 7.6 (td, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.3 (dd, 2H); 7.2-7.1 (m, 3H); 6.51 (q, 1H); 3.23 (m, 1H); 3.19 (dt, 1H); 3.14 (dm, 1H); 2.87 (d, 1H); 2.71 (bm, 1H); 2.63 (d, 1H); 2.35 (dm, 1H); 1.8 (s, 3H); 1.9-1.6 (m, 2H); 1.35 (d, 3H); 1.23 (d, 3H).

Example 83:

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s,1H); 7.98 (dd, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.64 (td, 1H); 7.6 (td, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.3 (dd, 2H); 7.2-7.1 (m, 3H); 6.5 (q, 1H); 3.23 (td, 1H); 3.19 (dt, 1H); 3.11 (m, 1H); 2.86 (d, 1H); 2.69 (dm, 1H); 2.65 (d, 1H); 2.37 (tdt, 1H); 1.85 (s, 3H); 1.9-1.7 (m, 1H); 1.66 (td, 1H); 1.32 (d, 3H); 1.17 (d, 3H).

Example 84 and 85
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 2)**
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 2)**

Starting from intermediate **100** (36 mg), 28 mg of of a mixture of title compounds **84** and **85** was obtained as a white foam (36 mg).

The mixture was then purified by semipreparative SFC (Gilson) chromatography [semipreparative conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 2.1 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 15% vs CO_2; flow rate= 22 mL/min; pressure = 196 bar; T = 36°C; UV wavelenght: 220 nm; loop = 2mL] to obtain title compound **84** [analytical conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0.46 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 15% vs CO_2; flow rate= 2.5 mL/min; pressure = 190 bar; T = 35°C; UV wavelenght: 220 nm; loop = 2mL retention time = 14.9 minutes] (13 mg) and title compound **85** (8 mg) [same analytical conditions retention time = 18.7 minutes].

Example 84:

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.14 (s,1H); 7.97 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.59 (td, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.29 (dd, 2H); 7.14 (m, 3H); 6.49 (q, 1H); 3.21 (td, 1H); 3.17 (m, 1H); 3.07

(m, 1H); 2.84 (d, 1H); 2.67 (bd, 1H); 2.63 (d, 1H); 2.35 (dm, 1H); 1.83 (s, 3H); 1.64 (td, 1H); 1.37 (td, 1H); 1.29 (d, 3H); 1.15 (d, 3H).

Example 85:

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s,1H); 7.98 (dd, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.64 (td, 1H); 7.6 (td, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.3 (dd, 2H); 7.2-7.1 (m, 3H); 6.5 (q, 1H); 3.23 (td, 1H); 3.19 (dt, 1H); 3.11 (m, 1H); 2.86 (d, 1H); 2.69 (dm, 1H); 2.65 (d, 1H); 2.37 (tdt, 1H); 1.85 (s, 3H); 1.9-1.7 (m, 1H); 1.66 (td, 1H); 1.32 (d, 3H); 1.17 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **86, 87, 88, 89** were prepared.

Example 86
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)**

Starting from example **82** (14 mg), 11 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=440 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.16 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.65 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.27 (dd, 2H); 7.1-7.2 (m, 3H); 6.51 (q, 1H); 3.15 (bm, 1H); 2.83 (d, 1H); 2.75-2.6 (m, 2H); 2.61 (d, 1H); 2.48 (bs, 3H); 2.4 (dm, 1H); 2.15 (bm, 1H); 1.77 (s, 3H); 1.73 (bm, 1H); 1.36 (d, 3H); 1.34 (d, 3H); 1.31 (bm, 1H).

Example 87
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 1)**

Starting from example **83** (6 mg), 4 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=440 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.98 (dd, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.64 (td, 1H); 7.6 (td, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.28 (dd, 2H); 7.1-7.2 (m, 3H); 6.50 (q, 1H); 2.97 (dt, 1H); 2. 84 (d, 1H); 2.69 (dm, 1H); 2.67 (m, 1H); 2.62 (d, 1H); 2.42 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.31 (dt, 1H); 1.94 (td, 1H); 1.83 (s, 3H); 1.66 (td, 1H); 1.32 (d, 3H); 1.2 (d, 3H).

912

Example 88
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 2)**

Starting from Example **84** (13 mg), 9 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z= 440 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.95 (dd, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.64 (td, 1H); 7.59 (td, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.29 (dd, 2H); 7.13 (m, 3H); 6.50 (q, 1H); 2.93 (dt, 1H); 2.84 (d, 1H); 2.63 (dm, 1H); 2.59 (d, 1H); 2.57 (dm, 1H); 2.51 (tm, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.36 (dm 1H); 2.01 (td,1H); 1.79 (s, 3H); 1.54 (td, 1H); 1.35 (d, 3H); 1.23 (d, 3H).

Example 89
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 2)**

Starting from example **85** (8 mg), 5 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=440 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.98 (dd, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.64 (td, 1H); 7.6 (td, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.28 (dd, 2H); 7.1-7.2 (m, 3H); 6.5 (q, 1H); 2.97 (dt, 1H); 2.84 (d, 1H); 2.69 (dm, 1H); 2.67 (m, 1H); 2.62 (d, 1H); 2.42 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.31 (dt, 1H); 1.94 (td,1H); 1.83 (s, 3H); 1.66 (td, 1H); 1.32 (d, 3H); 1.2 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, examples **90, 91** were prepared.

Example 90
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer chain enantiomer 1)**

Starting from intermediate **101** (36 mg), 25 mg of the title compounds was obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Example 91
***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer, chain enantiomer 2)**

Starting from intermediate **102** (74 mg), 55 mg of the title compounds was obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **92 and 93, 94** and **95** were prepared.

Example 92 and 93

***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)**

***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 1)**

Starting from example **90** (25 mg), 14 mg of the mixture of title compounds was obtained as a white foam.

The mixture was then purified by semipreparative SFC (Gilson) chromatography [semipreparative conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 2.1 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 5% vs CO_2; flow rate= 22 mL/min; pressure = 192 bar; T = 36°C; UV wavelenght: 220 nm; loop = 1mL; injection: 7.5 mg each injection] to obtain title compound **92** [analytical conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0.46 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 5% vs CO_2; flow rate= 2.5 mL/min; pressure = 190 bar; T = 35°C; UV wavelenght: 220 nm; retention time = 14.8 minutes] (4 mg) and title compound **93** [analytical conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0.46 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 8% vs CO_2; flow rate= 2.5 mL/min; pressure = 190 bar; T = 35°C; UV wavelenght: 220 nm; retention time = 18.2 minutes] (5 mg) .

Example 92 :

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.16 (s, 1H); 7.91 (td, 1H); 7.87 (td, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.24 (dd, 2H); 6.81 (td, 2H); 6.49 (q, 1H); 2.91 (bd, 1H); 2.79 (d, 1H); 2.61 (d, 1H); 2.5 (bt, 1H); 2.6-2.3 (m, 1H); 2.48 (bd, 1H); 2.4 (bt, 1H); 2.35 (s, 3H); 1.94 (tm, 1H); 1.91 (s, 3H); 1.49 (bt, 1H); 1.37 (d, 3H); 1.19 (d, 3H).

Example 93 :

MS (ES/+): m/z=458 M+H]$^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.92 (td, 1H); 7.87 (td, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.24 (dd, 2H); 6.82 (td, 2H); 6.48 (q, 1H); 2.93 (bd, 1H); 2.78 (d, 1H); 2.62 (d, 1H); 2.59 (bt, 1H); 2.56 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.3 (bd, 1H); 1.94 (s, 3H); 1.86 (td, 1H); 1.61 (bd, 1H); 1.33 (d, 3H); 1.3 (m, 1H); 1.17 (d, 3H).

Example 94 and 95

***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 2)**

***N*-[1-(3-cyano-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 2)**

Starting from example **91** (55 mg), 49 mg of the mixture of title compounds was obtained as a white foam.

The mixture was then purified by semipreparative SFC (Gilson) chromatography [semipreparative conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 2.1 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 5% vs CO_2; flow rate= 22 mL/min; pressure = 192 bar; T = 36°C; UV wavelenght: 220 nm; loop = 1mL; injection: 10 mg each injection] to obtain title compound **94** [analytical conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0.46 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 5% vs CO_2; flow rate= 2.5 mL/min; pressure = 192 bar; T = 35°C; UV wavelenght: 220 nm; retention time = 14.8 minutes] (12 mg) and title compound **95** [analytical conditions: Chiral column: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0.46 cm; modifier: (Ethanol+ 0.1% Isopropylamine) 5% vs CO_2; flow rate= 2.5 mL/min; pressure = 192 bar; T = 35°C; UV wavelenght: 220 nm; retention time = 16.4 minutes] (5 mg).

Example 94 :

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 7.92 (td, 1H); 7.87 (td, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.24 (dd, 2H); 6.82 (td, 2H); 6.48 (q, 1H); 2.95 (bd, 1H); 2.78 (d, 1H); 2.62 (d, 1H); 2.61 (bt, 1H); 2.57 (m, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.31 (bd, 1H); 1.93 (s, 3H); 1.86 (td, 1H); 1.62 (bd, 2H); 1.34 (d, 3H); 1.18 (d, 3H).

Example 95 :

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.16 (s, 1H); 7.9 (td, 1H); 7.88 (td, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.24 (dd, 2H); 6.81 (td, 2H); 6.49 (q, 1H); 2.98 (bd, 1H); 2.77 (d, 1H); 2.61 (d, 1H); 2.57 (bt, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.4 (s, 3H); 2.35 (bd, 1H); 2.02 (bm, 1H); 1.89 (s, 3H); 1.61 (bd, 2H); 1.37 (d, 3H); 1.24 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, examples **96, 97** was prepared.

Example 96

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **116** (136 mg), 95 mg of the title compound were obtained as a white foam.

HPLC (walk-up) t_R= 4.78

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.84 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.42 (td, 1H); 7.28 (dd, 2H); 7.27 (d, 1H); 6.86 (t, 2H); 6.47 (q, 1H); 2.97 (bm, 2H); 2.78 (bm, 2H); 2.56 (s, 2H); 2.40 (bm, 1H); 2.27 (bm, 1H); 2.13 (btm, 1H); 2.00 (btm, 1H); 1.92 (s, 3H); 1.34 (d, 3H).

Example 97

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from intermediate **117** (171 mg), 120 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=439 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.84 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.42 (td, 1H); 7.28 (dd, 2H); 7.27 (d, 1H); 6.86 (t, 2H); 6.47 (q, 1H); 2.97 (bm, 2H); 2.78 (bm, 2H); 2.56 (s, 2H); 2.40 (bm, 1H); 2.27 (bm, 1H); 2.13 (btm, 1H); 2.00 (btm, 1H); 1.92 (s, 3H); 1.34 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **98,** and **100** was prepared.

Example 98

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 1)**

Starting from example **96** (30 mg), 30 mg of the title compound were obtained as a white solid without any chromatographic purification.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.81 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.27 (dd, 2H); 6.86 (t, 2H); 6.45 (q, 1H); 2.62 (bm, 2H); 2.55 (s, 2H); 2.6-2.3 (bm, 2H); 2.40-2.0 (bm, 4H); 2.23 (s, 3H); 1.91(s, 3H); 1.32 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **3**, example **99** was prepared.

Example 99

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide hydrochloride (Enantiomer 1)**

Starting from example **98** (27 mg), 21 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR (d_6 DMSO): δ (ppm) 10.2 (bs, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.75 (bt, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.46 (bm, 2H); 7.41 (bm, 1H); 7.06 (bm, 2H); 6.32 (m, 1H); 3.4 (m, 2H); 2.8 (m, 2H); 2.8-2.6 (bm, 2H); 2.6-2.0 (m, 4H); 2.71 (bs, 3H); 2.09 (bs, 3H); 1.35 (d, 3H).

Example 100

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Enantiomer 2)**

Starting from example **97** (30 mg), 30 mg of the title compound were obtained as a white solid without any chromatographic purification.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.81 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.27 (dd, 2H); 6.86 (t, 2H); 6.45 (q, 1H); 2.62 (bm, 2H); 2.55 (s, 2H); 2.6-2.3 (bm, 2H); 2.40-2.0 (bm, 4H); 2.23 (s, 3H); 1.91(s, 3H); 1.32 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **1**, examples **101, 102** were prepared.

Example 101

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Syn Isomer 1, chain Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **131** (50 mg), 33 mg of the title compound were obtained as a white foam.

HPLC (walk-up): t_R=4.76

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.82 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.49 (td, 1H); 7.45 (td, 1H); 7.22-7.31 (m, 3H); 7.16 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 6.45 (q, 1H); 3.36 (bd, 1H); 3.17 (bt, 1H);

2.82 (bd, 1H); 2.8 (d, 1H); 2.57 (d, 1H); 2.39 (bd, 1H); 2.03 (td, 1H); 1.76 (s, 3H); 1.59 (bt, 1H); 1.43 (d, 3H); 1.4 (bd, 1H); 1.31 (d, 3H).

Example 102

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Syn isomer 2, chain Enantiomer 1)**

Starting from intermediate **132** (34 mg), 28 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=436 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.82 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.49 (td, 1H); 7.45 (td, 1H); 7.22-7.31 (m, 3H); 7.16 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 6.45 (q, 1H); 3.36 (bd, 1H); 3.17 (bt, 1H); 2.82 (bd, 1H); 2.8 (d, 1H); 2.57 (d, 1H); 2.39 (bd, 1H); 2.03 (td, 1H); 1.76 (s, 3H); 1.59 (bt, 1H); 1.43 (d, 3H); 1.4 (bd, 1H); 1.31 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **103, 104** were prepared.

Example 103

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)**

Starting from example **101** (24 mg), 18 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.89 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.55 (td, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.34-7.22 (m, 3H); 7.17 (d, 1H); 7.16 (d, 2H); 6.52 (q, 1H); 3.15 (bm, 1H); 2.74 (bd, 2H); 2.8 (d, 1H); 2.67 (d, 1H); 2.51 (bs, 3H); 2.4 (dm, 1H); 2.2 (td, 1H); 1.78 (s, 3H); 1.81 (tm, 2H); 1.37 (d, 3H); 1.35 (bm, 3H).

$[\alpha]_D$ = - 119.8 (c= 0.54, $CHCl_3$)

Example 104

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 1)**

Starting from example **102** (24 mg), 20 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z= 449 $[M+H]^+$.

118

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.87 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.48 (td, 1H); 7.34-7.22 (m, 3H); 7.15 (d, 1H); 7.14 (d, 2H); 6.5 (q, 1H); 3.25 (bm, 1H); 2.74 (bm, 2H); 2.8 (d, 1H); 2.67 (d, 1H); 2.61 (bs, 3H); 2.4 (dm, 1H); 2.3 (td, 1H); 1.75 (s, 3H); 1.81 (tm, 2H); 1.4 (bm, 3H); 1.36 (d, 3H).

$[\alpha]_D$ = -103.9 (c= 0.37, $CHCl_3$)

Following the same procedure described to obtain example **1**, examples **105, 106** was prepared.

Example 105
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Syn Isomer 1, chain Enantiomer 2)**
Starting from intermediate **133** (38 mg), 28 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=436 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.89 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.55 (td, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.34-7.22 (m, 3H); 7.18 (d, 1H); 7.16 (d, 2H); 6.5 (q, 1H); 3.47 (bm,1H); 3.39 (m, 1H); 2.84 (bd, 1H); 2.8 (d, 1H); 2.67 (d, 1H); 2.55 (dm, 1H); 2.03 (td, 1H); 1.86 (s, 3H); 1.81 (tm, 2H); 1.51 (d, 3H); 1.35 (d, 3H).

Example 106
***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-*N*-methyl-2-(2-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide (Syn Isomer 2, chain Enantiomer 2)**
Starting from intermediate **134** (42 mg), 25 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=436 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.82 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.49 (td, 1H); 7.45 (td, 1H); 7.22-7.31 (m, 3H); 7.16 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 6.45 (q, 1H); 3.36 (bd, 1H); 3.17 (bt, 1H); 2.82 (bd, 1H); 2.8 (d, 1H); 2.57 (d, 1H); 2.39 (bd, 1H); 2.03 (td, 1H); 1.76 (s, 3H); 1.59 (bt, 1H); 1.43 (d, 3H); 1.4 (bd, 1H); 1.31 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **107, 108** were prepared.

Example 107

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 2)**

Starting from example **105** (24 mg), 22 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.93 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.55 (td, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.34-7.22 (m, 3H); 7.15 (d, 1H); 7.14 (d, 2H); 6.52 (q, 1H); 3.25 (bm, 1H); 3.0 (bm, 1H); 2.74 (bd, 1H); 2.8 (d, 1H); 2.67 (d, 1H); 2.61 (bs, 3H); 2.4 (dm, 1H); 2.2 (td, 1H); 1.79 (s, 3H); 1.81 (tm, 2H); 1.4 (bm,. 3H); 1.36 (d, 3H).

$[\alpha]_D$ = + 114.4 (c= 0.86, $CHCl_3$)

Example 108

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 2)**

Starting from example **106** (24 mg), 20 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z= 449 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.89 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.55 (td, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.34-7.22 (m, 3H); 7.17 (d, 1H); 7.16 (d, 2H); 6.52 (q, 1H); 3.15 (bm, 1H); 2.74 (bd, 2H); 2.8 (d, 1H); 2.67 (d, 1H); 2.51 (bs, 3H); 2.4 (dm, 1H); 2.2 (td, 1H); 1.78 (s, 3H); 1.81 (tm, 2H); 1.37 (d, 3H); 1.35 (bm,. 3H).

$[\alpha]_D$ = + 102.3 (c= 0.86, $CHCl_3$).

Example 109

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)**

Intermediate **103** was dissolved in dry DMF (2 mL) and, under a Nitrogen athmosphere and at 0°C, NaH 60% dispersion in mineral oil (20 mg) was added. The mixture was allowed to warm to rt and stirred under these conditions for 20 min. Then methyl iodide was added (0.064 mL) and the solution was stirred overnight at rt. Water and AcOEt were added; the organic phase separated, dried and evaporated *under vacuum* to give a compound intermediate without any further purification [T.l.c. CH:AcOEt = 7:3 Rf= 0.29].

TFA (0.5 mL) was added to a solution of this intermediate (103 mg) in anhydrous DCM (2 mL) at 0°C under a Nitrogen atmosphere. The mixture was stirred 1 h, then aqueous 2M NaOH was added up to basic pH and the resulting solution filtered through a phase separation cartridge with polypropylene frit and concentrated *under vacuum* . The residue

120

was purified by flash chromatography eluting with DCM 100% to DCM MeOH 7:3 to afford the title compound (56 mg) as a white foam.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.81 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.43 (td, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.22 (dd, 2H); 6.82 (td, 2H); 6.45 (q, 1H); 3.33 (m, 1H); 3.25 (bd, 1H); 2.76 (d, 1H); 2.7 (bt, 1H); 2.63 (d, 1H); 2.48 (bd, 1H); 1.97 (bd, 1H); 1.92 (s, 3H); 1.87 (bt, 1H); 1.63 (bt, 1H); 1.38 (d, 3H); 1.33 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **109**, examples **110, 111, 112** were prepared.

Example 110

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 1)**

Starting from intermediate **104** (65 mg), 24 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.79 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.43 (td, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.24 (dd, 2H); 6.84 (td, 2H); 6.45 (q, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.34 (bd, 1H); 3.16 (bt, 1H); 2.78 (d, 1H); 2.74 (bd, 1H); 2.6 (d, 1H); 2.43 (bd, 1H); 1.96 (bt, 1H); 1.88 (s, 3H); 1.54 (bt, 1H); 1.4 (d, 3H); 1.34 (d, 3H).

Example 111

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 2)**

Starting from intermediate **105** (100 mg), 59 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.81 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.43 (td, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.24 (dd, 2H); 6.82 (td, 2H); 6.45 (q, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.25 (bd, 1H); 2.77 (d, 1H); 2.64 (bt, 1H); 2.63 (d, 1H); 2.44 (bd, 1H); 1.92 (s, 3H); 1.81 (td, 1H); 1.56 (bt, 1H); 1.32 (d, 3H); 1.32 (d, 3H); 1.28 (bt, 1H).

Example 112

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 2)**

Starting from intermediate **106** (87 mg), 50 mg of the title compound were obtained as a white foam.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.8 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.43 (td, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.22 (dd, 2H); 6.83 (td, 2H); 6.45 (q, 1H); 3.33 (m, 1H); 3.25 (bd, 1H); 2.79 (d, 1H); 2.7 (bt, 1H); 2.59 (d, 1H); 2.39 (bd, 1H); 1.9 (bd, 2H); 1.88 (s, 3H); 1.42 (bt, 1H); 1.34 (d, 3H); 1.32 (d, 3H).

Following the same procedure described to obtain example **2**, examples **113, 114, 115, 116** were prepared.

Example 113

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 1)**

Starting from example **109** (43 mg), 44 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.87 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.53 (td, 1H); 7.47 (td, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.22 (dd, 2H); 6.8 (td, 2H); 6.49 (q, 1H); 3.24 (bd, 1H); 2.77 (d, 1H); 2.68 (bd, 1H); 2.64 (d, 1H); 2.61 (bm, 1H); 2.6 (bm, 2H); 2.6 (bs, 3H); 2.41 (bd, 1H); 1.87 (s, 3H); 1.84 (bm, 1H); 1.57 (bm, 1H); 1.37 (d, 3H); 1.37 (d, 3H).

$[\alpha]_D$= -140.4 (c=0.955, $CHCl_3$)

Example 114

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 1)**

Starting from example **110** (19 mg), 19 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.82 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.52 (td, 1H); 7.46 (td, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.24 (dd, 2H); 6.83 (td, 2H); 6.47 (q, 1H); 3.15 (bd, 1H); 2.81 (bm, 1H); 2.79 (d, 1H); 2.69 (bt, 1H); 2.61 (d, 1H); 2.57 (bd, 2H); 2.55 (bs, 3H); 2.41 (bd, 1H); 1.86 (s, 3H); 1.84 (bm, 1H); 1.62 (bm, 1H); 1.38 (d, 3H); 1.38 (d, 3H).

$[\alpha]_D$= -91.4 (c=0.507, $CHCl_3$)

Example 115

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 1, chain enantiomer 2)**

Starting from example **111** (47 mg), 47 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.84 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.44 (td, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.2 (dd, 2H); 6.79 (td, 2H); 6.46 (q, 1H); 3.15 (bd, 1H); 2.76 (d, 1H); 2.65 (bd, 1H); 2.61 (d, 1H); 2.59 (bm, 1H); 2.52 (s, 3H); 2.36 (bd, 1H); 2.12 (bm, 1H); 1.86 (s, 3H); 1.84 (bm, 1H); 1.6 (bm, 1H); 1.34 (d, 3H); 1.34 (d, 3H).

$[\alpha]_D$= +134.6 (c=0.935, $CHCl_3$)

Example 116

***N*-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-*N*-methylacetamide (Syn isomer 2, chain enantiomer 2)**

Starting from example **112** (38 mg), 39 mg of the title compound were obtained as a white solid.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.81 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.5 (td, 1H); 7.44 (td, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.24 (dd, 2H); 6.82 (td, 2H); 6.46 (q, 1H); 3 (bd, 1H); 2.79 (d, 1H); 2.63 (bm, 1H); 2.59 (d, 1H); 2.57 (bt, 1H); 2.42 (s, 3H); 2.37 (bd, 2H); 2.07 (bt, 1H); 1.86 (s, 3H); 1.6 (bt, 1H); 1.34 (d, 3H); 1.25 (d, 3H).

$[\alpha]_D$= + 91.2 (c=1.135, $CHCl_3$)

Pharmacy examples

A. Capsules/ Tablets

Active ingredient	25.0mg
PVP	2.5mg
Microcrystalline Cellulose	198.5mg
Croscarmellose Sodium	2.5mg
Magnesium Stearate	1.5mg

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

B. Tablets

Active ingredient	25.0mg
Microcrystalline Cellulose	264.0mg
Croscarmellose Sodium	10.0mg
Magnesium Stearate	1.0mg

The active ingredient is blended with microcrystalline cellulose and croscarmellose sodium. Magnesium stearate is then added to the previous blend. The mixture thus obtained can be compressed using appropriate punches and the tablets coated using conventional techniques and coatings.

C) Infusion

Active ingredient	2-50 mg/ml
Buffer solution pH 4.5 suitable for infusion (e.g. sodium citrate in NaCl 0.9% or 5% dextrose)	qs to 100ml

The formulation may be packed in glass vials or plastic bag.

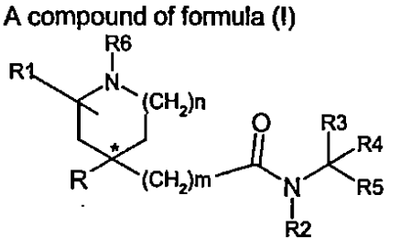
Biology Data

The affinity of the compound of the invention for the NK_1 receptor was determined using the NK_1 receptor binding affinity method measuring in vitro by the compounds' ability to displace [3H] - substance P (SP) from recombinant human NK_1 receptors expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell membranes. The affinity values are expressed as negative logarithm of the inhibition constant (Ki) of displacer ligands (pKi).
The pKi values obtained as the average of at least two determinations with representative compounds of the invention are within the range of 9.82 to 6.52.

The affinity of the compound of the invention for the serotonin transporter was determined using the hSERT binding affinity method and measuring in vitro the compounds' ability to displace [^{3}H] – citalopram from recombinant human serotonin transporter expressed in Porcine Epithelial Kidney LLCPK cell membranes. The affinity values are expressed as negative logarithm of the inhibition constant (Ki) of displacer ligands (pKi).
The pKi values obtained as the average of at least two determinations with representative compounds of the invention are within the range of 9.71 to 6.54.

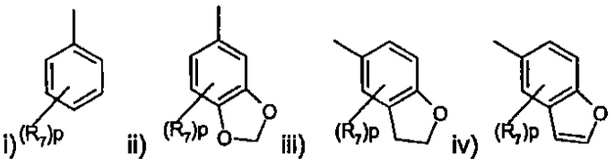
CLAIMS

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein R represents a radical selected from



i) ii) iii) iv)

in which R_7 is halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy;

p is an integer from 0 to 3;

R_1 represents hydrogen, halogen, cyano, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen, cyano or C_{1-4} alkoxy ;

R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_3 and R_4 independently represent hydrogen, C_{1-4} alkyl or R_3 together with R_4 represent C_{3-7} cycloalkyl;

R_5 represents:

phenyl substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or (SO)rC_{1-4} alkyl,

naphthyl substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or (SO)rC_{1-4} alkyl,

a 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or (SO)rC_{1-4} alkyl or

R_5 is a 5 or 6 membered heteroaryl group substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or (SO)rC_{1-4} alkyl;

R_6 represents hydrogen or $(CH_2)qR_8$;

125

R_8 represents hydrogen, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, amine, C_{1-4} alkylamine, $(C_{1-4}$ alkyl$)_2$amine, $OC(O)NR_9R_{10}$ or $C(O)NR_9R_{10}$;

R_9 and R_{10} independently represent hydrogen, C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl;

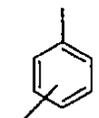
m represents zero or 1;

n is 1 or 2;

q is an integer from 1 to 4;

r is 1 or 2;

provided that when R_5 is phenyl substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $(SO)rC_{1-4}$ alkyl, R is not the radical i)



i);

or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

2 A compound as claimed in claim 1 wherein m is 1.

3. A compound as claimed in claims 1 or 2 wherein n is 1.

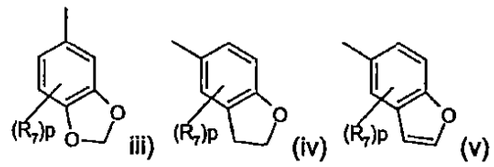
4. A compound as claimed in any claims 1 to 3 wherein R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

5. A compound as claimed in any claims 1 to 4 wherein R_1 is hydrogen, C_{2-4} alkenyl, halogen or C_{1-4} alkyl .

6. A compound as claimed in any claims 1 to 5 wherein R_2, R_3 and R_4 are independently hydrogen or methyl.

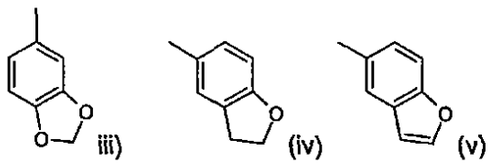
7. A compound as claimed in any claims 1 to 6 wherein R_5 is phenyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl, naphthyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl, benzofuranyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine , chlorine, cyano, or methyl, or R_5 is furanyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine, chlorine, cyano, or methyl.

8. A compound as claimed in any claims 1 to 7 wherein R is phenyl in which R_7 is halogen (e.g fluorine or chlorine), cyano, C_{1-4} alkyloxy(e.g methoxy), trifluoromethyl or C_{1-4} alkyl (e.g methyl) and within this class p is 0 or an integer from 1 to 2 or R is a group selected from



wherein p is 0.

9. A compound as claimed in any claims 1 to 8 wherein n and m are 1, R_2 is hydrogen or methyl, R_3 is hydrogen, R_4 is hydrogen or methyl, R_5 is phenyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine or chlorine, cyano, or methyl, 1-naphthyl substituted by one or two groups selected from fluorine, bromine or chlorine, cyano, or methyl, or R_5 is benzofuran-7-yl substituted by a fluorine, bromine or chlorine, cyano, or methyl, R_6 is hydrogen or methyl, R_1 is hydrogen , ethenyl, fluorine or methyl at the 1 or 2 position of the piperidine ring and R is phenyl in which R_7 is fluorine, methoxy, cyano or methyl and p is 0 or an integer from 1 to 2 or R is a group selected from



wherein p is 0.

10. A compound selected from:

N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide(Enantiomer 1);
N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide(Enantiomer 1);
N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinyl)acetamide(Enantiomer 2);

127

2-[4-(1-benzofuran-5-yl)-1-methyl-4-piperidinyl]-N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-N-methylacetamide(Enantiomer 1);

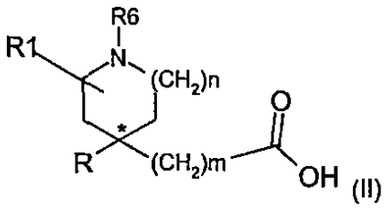
N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-N-methyl-2-{1-methyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-4-piperidinyl}acetamide(Enantiomer 1);

N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-[4-(4-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide(Syn isomer 2, chain enantiomer 1);

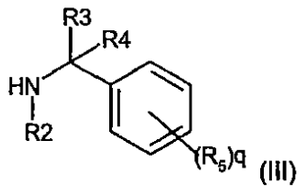
N-[1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-(1,2-dimethyl-4-phenyl-4-piperidinyl)-N-methylacetamide(Syn isomer 2, chain enantiomer 1);

or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

11. A process (A) for the preparation of a compound as claimed in claim 1 which comprises reacting an activated derivative of the carboxylic acid of formula (II) wherein R_6 is a nitrogen protecting group or (CH2)qR8, with amine (III)



(II)



(III)

wherein R_2 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or a nitrogen protecting group, followed where necessary by removal of any nitrogen protecting group; or a process B for the preparation of a compound of formula(I) wherein R_2 is C $_{1-4}$ alkyl which comprises the reaction of a compound of formula(I), wherein R_2 is hydrogen, with (C_{1-4} alkyl)L, wherein L is a suitable leaving group selected from iodine, bromine, in the presence of a base.

12. A compound as claimed in any claims 1 to 10 for use in therapy.

13. The use of a compound as claimed in any claims 1 to 10 in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by tachykinins (including substance P and other neurokinins) and/or by selective inhibition of the serotonin reuptake transporter protein.

14. The use of a compound as claimed in any claims 1 to 10 in the treatment of conditions mediated by tachykinins (including substance P and other neurokinins) and/or by selective inhibition of the serotonin reuptake transporter protein.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any claims 1 to 10 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 and/or by selective inhibition of the serotonin reuptake transporter protein comprising administration of an effective amount of a compound of formula (I) as claimed in any claims 1 to 10.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D211/34 C07D405/12 C07D405/04 A61K31/445 A61K31/4465
A61P25/22 A61P25/00

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

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, 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	WO 99/25685 A (HAGMANN WILLIAM K ; MERCK & CO INC (US); DELASZLO STEPHEN E (US)) 27 May 1999 (1999-05-27) claims 1-5,7-19; examples 1-52	1,12-16
A	US 3 097 209 A (JANSSEN PAUL A J) 9 July 1963 (1963-07-09) example 30	1
A	DE 196 03 767 A (HOECHST AG) 7 August 1997 (1997-08-07) table 1	1
A,P	WO 2004/005256 A (GLAXO GROUP LTD ; GIOVANNINI RICCARDO (IT); TRANQUILLINI MARIA ELVIRA) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application claims 1-14	1-16

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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 (as specified)

"O" document referring 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 September 2004	13/10/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Hass, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005005

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 03/088908 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; JEON YOON T (US); YAN LIN (US); BEAUDOIN SER) 30 October 2003 (2003-10-30) claims 1,11-28; examples 74-389	1,12-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/005005

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. [X] Claims Nos.: 14, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 14 and 16 are 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 dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/005005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9925685 A	27-05-1999	AU 1415099 A	07-06-1999
		WO 9925685 A1	27-05-1999
		US 6020347 A	01-02-2000
US 3097209 A	09-07-1963	DE 1445080 A1	21-11-1968
		FR 1285555 A	23-02-1962
		GB 931789 A	17-07-1963
		NL 130088 C	
		NL 262366 A	
DE 19603767 A	07-08-1997	DE 19603767 A1	07-08-1997
WO 2004005256 A	15-01-2004	WO 2004005256 A2	15-01-2004
WO 03088908 A	30-10-2003	WO 03088908 A2	30-10-2003
		US 2004110793 A1	10-06-2004

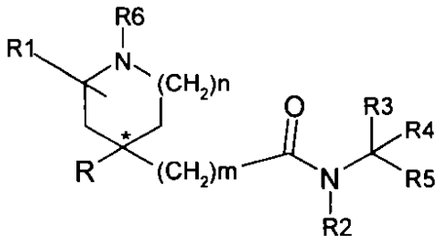
Compuestos Químicos

La presente invención se refiere a derivados de amina cíclica, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso médico.

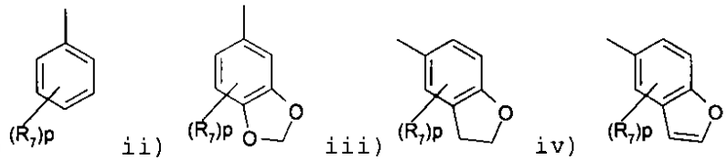
El documento WO 20044005256 describe ciertos derivados de amina cíclica como antagonistas de receptores de taquiquininas (especialmente receptor Nk1) y como inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs). Tales compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos del SNC y trastornos psicóticos, en particular en el tratamiento o la prevención de estados depresivos y/o en el tratamiento de la ansiedad.

Sin embargo, en el documento citado anteriormente no hay una descripción ni una sugerencia de ningún compuesto como los reivindicados aquí.

Así, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)en la que R representa un radical seleccionado de



en el que R_7 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi;

p es un número entero de 0 a 3;

R_1 representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquenilo C_{2-4}, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C_{1-4};

R_2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_3 y R_4 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}

o R_3 junto R_4 representan cicloalquilo C_{3-7};

R_5 representa:

fenilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}),

naftilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}),

un grupo heterocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}) o

R_5 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4});

R_6 representa hidrógeno o $(CH_2)_qR_8$;

R_8 representa hidrógeno, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-4}, amina, alquil(C_{1-4})-amina, $(\text{alquil}(C_{1-4}))_2$-amina, $OC(O)NR_9R_{10}$ o $C(O)NR_9R_{10}$;

R_9 y R_{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7};

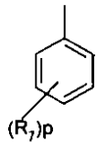
m representa cero o 1;

n es 1 ó 2;

q es un número entero de 1 a 4;

r es 1 ó 2;

con tal de que cuando R_5 sea fenilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifuorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}), R no sea el radical i)

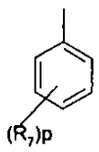
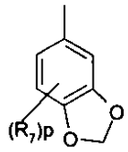


i);

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Una realización adicional de la invención proporciona

compuestos de la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en los que R representa un radical seleccionado de

i)  o ii) 

en el que R_7 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi;

p es un número entero de 0 a 3;

R_1 representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, alcoxi C_{1-4};

R_2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_3 y R_4 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o R_3 junto con R_4 representan cicloalquilo C_{3-7};

R_5 representa fenilo sustituido, naftilo sustituido, un grupo heterocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros sustituido o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido, en donde dichos grupos están sustituidos por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4});

R_6 representa hidrógeno o $(CH_2)_qR_8$;

R_8 representa hidrógeno, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-4}, amina, alquil(C_{1-4})-amina, (alquil(C_{1-4}))$_2$-amina, $OC(O)NR_9R_{10}$ o $C(O)NR_9R_{10}$;

R_9 y R_{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7};

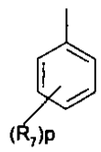
m representa cero o un número entero de 1 a 4;

n es 1 ó 2;

q es un número entero de 1 a 4;

r es 1 ó 2;

con tal de que cuando R_5 sea fenilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifuorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}), R no sea el radical i)



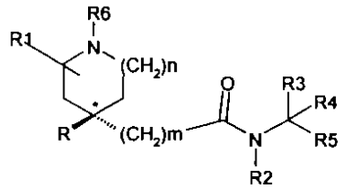
i).

Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula general (I) incluyen sales por adición de ácidos formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo hidrocloruro, hidrobromuros, sulfatos, alquil- o aril-sulfonatos (por ejemplo, metanosulfonatos o p-toluenosulfonatos), fosfatos, trifluoroacetatos, acetatos, citratos, succinatos, tartratos, lactatos, malatos, fumaratos y maleatos.

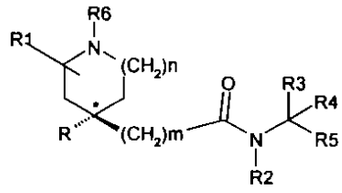
Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

Las referencias posteriormente aquí a un compuesto de acuerdo con la invención incluye tanto compuestos de fórmula (I) como sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables como sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Será apreciado por los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula (I), cuando n es 1 y R_1 no es hidrógeno o cuando n es 2, contienen al menos un átomo de carbono asimétrico (a saber, el átomo de carbono mostrado como * en la fórmula (I)) y pueden representarse por la fórmula (1a) y (1b).



(1a)

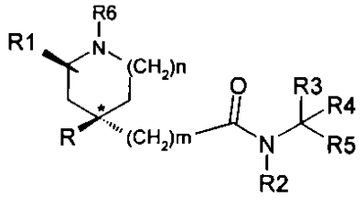


(1b)

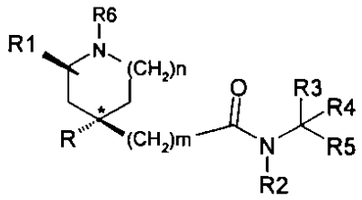
El enlace triangular indica que el enlace está por encima del plano del papel. El enlace quebrado indica que el enlace está por debajo del plano del papel.

Al menos dos átomos de carbono asimétricos están presentes en los compuestos de fórmula (I) cuando R_1 es diferente de hidrógeno (a saber, el átomo de carbono mostrado como * en la fórmula (I) y el átomo de carbono al que está ligado el

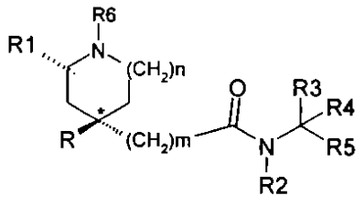
grupo R_1) y pueden representarse por la fórmula (1a), (1b), (1c) y (1d).



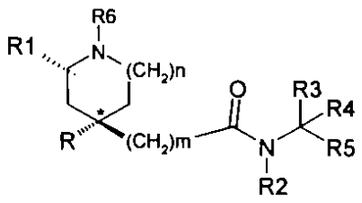
1a



1b



1c

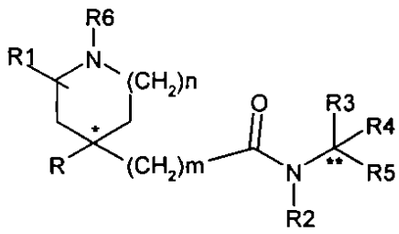


1d

Para compuestos de la invención en los que m es 1, la configuración de los átomos de carbono asimétricos en los compuestos mostrados en las fórmulas 1a y 1d se denomina aquí más adelante isómero sin y en las fórmulas 1b y 1c el isómero anti.

Para compuestos de la invención en los que m es 0, la configuración de los átomos de carbono asimétricos de los compuestos mostrados en las fórmulas 1b y 1c se denomina aquí más adelante isómero sin y en las fórmulas 1a y 1d el isómero anti.

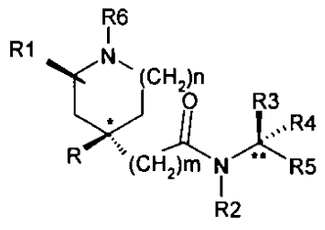
Son posibles átomos de carbono asimétricos adicionales cuando R_3 y R_4 no son el mismo grupo, a saber el átomo de carbono identificado como ** en la fórmula (Ia)



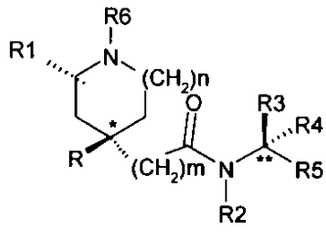
(Ia)

Así, por ejemplo, cuando R_1 es un grupo diferente de hidrógeno y R_3 y R_4 no son el mismo grupo, al menos tres áto-

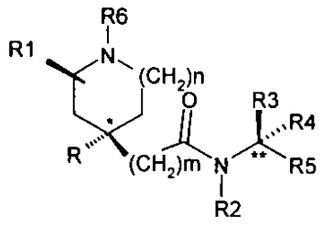
mos de carbono asimétricos están presentes en los compuestos de fórmula (I) y pueden representarse por la fórmula (1e), (1f), (1g), (1h), (1i), (1l), (1m) y (1n)



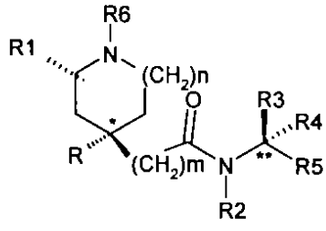
(1e)



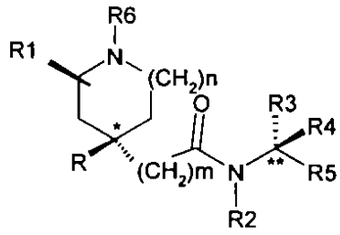
(1f)



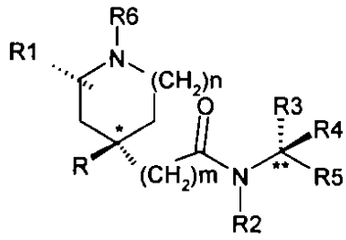
(1g)



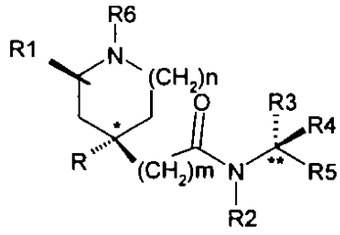
(1h)



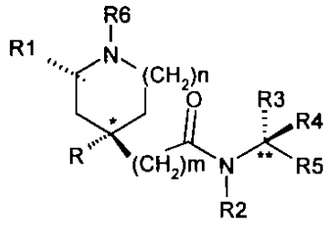
(1i)



(1l)



(1m)



(1n)

Debe entenderse que todas las formas estereoisómeras, incluyendo todos los enantiómeros y diastereoisómeros y sus mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la presente invención y la referencia a compuestos de fórmula (I) incluye todas las formas estereoisómeras a no ser que se indique otra cosa.

Por otra parte, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas cristalinas y las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en las fórmulas I y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o el número atómico habitualmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse con compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{123}I y ^{125}I.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos 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 aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejidos sustrato. Los isótopos tritiados, es decir ^{3}H, y de carbono 14, es decir ^{14}C, se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y su capacidad de detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión positrónica), y ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), todas útiles en la obtención de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo semivida in vivo incrementada o requisitos de dosificación reducidos, y, de ahí, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse generalmente al llevar a cabo los

procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes, al sustituir un reaccionante no marcado isotópicamente por un reaccionante marcado isotópicamente fácilmente disponible.

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

El término alquenilo C_{2-4} se refiere a un grupo alquileno lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos incluyen etenilo, 1-propenilo, alilo, butenilo y similares.

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

El término grupo cicloalquilo 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.

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

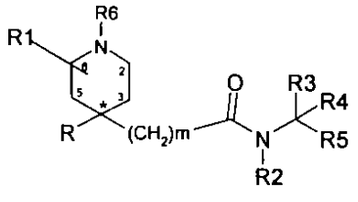
Cuando R_5 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros de acuerdo con la invención, este incluye furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-triacinilo o 1,3,5-triacinilo y similares.

El término grupo heterocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros se refiere a un sistema anular bicíclico 5,6/6,5 ó 6,6, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, que puede ser saturado,

insaturado o aromático. El término grupo heterocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros también se refiere a un fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros. Ejemplos de tales grupos incluyen benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, dihidroftacinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 1,3-benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromanilo, isocromanilo, 5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridacinilo, 1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, 2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purin-8-ilo, 3,7-dihidro-1H-purin-8-ilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 3,4-dihidroftalacinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, 1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-5H-1,3-tiazolo[3,2-a]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 4-oxocromanilo, 1,3-benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, purinilo, furilpiridilo, tiofenilpirimidilo, tiofenilpiridilo, pirrolilpiridilo, oxazolilpiridilo, tiazolilpiridilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, imidazolilpiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirazolil[3.4]piridina, 1,2-dihidroisoquinolinilo, cinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofenil-2-ilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiacina, 4,8-dihidroxiquinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinilo o 4-fenil-[1,2,3]tiadiazolilo y similares.

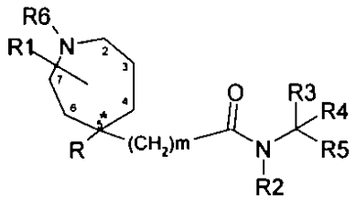
En los compuestos de fórmula (I) en los que n es 1, el

grupo R_1 puede estar en la posición 2, 3, 5 ó 6 del anillo de piperidina según se representa en la fórmula (Ib). Se prefiere cuando en estos compuestos R_1 está en la posición 2 ó 6.



(Ib)

En los compuestos de fórmula (I) en la que n es 2, el grupo R_1 puede estar en la posición 2, 3, 4, 6 ó 7 del anillo según se representa en la fórmula (Ic)

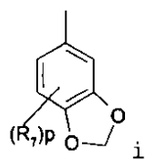


(Ic)

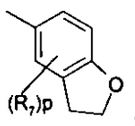
Para compuestos de fórmula (I), n es preferiblemente 1.

Para compuesto de fórmula (I), m es preferiblemente 1.

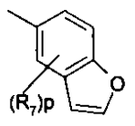
R es preferiblemente fenilo en el que R_7 es preferiblemente halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), ciano, trifluorometilo, alquiloxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi) o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo) y dentro de esta clase p es preferiblemente 0 o un número entero de 1 a 2 o R es preferiblemente un grupo seleccionado de



iii)



(iv)



(v)

en el que p es 0.

R_1 es preferiblemente hidrógeno, alquenilo C_{2-4} (por ejemplo etenilo), halógeno (por ejemplo flúor) o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo). Dentro de esta clase, se prefieren particularmente los compuestos en los que R_1 está en la posición 1 ó 2 del anillo de piperidina.

R_2 es preferiblemente hidrógeno o metilo.

R_3 es preferiblemente hidrógeno o metilo.

R_4 es preferiblemente hidrógeno o metilo.

Cuando R_5 es fenilo sustituido, este está sustituido preferiblemente por 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor, bromo o cloro), ciano, trifluorometilo o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo).

Cuando R_5 es naftilo sustituido, este es preferiblemente un grupo 1-naftilo sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor, bromo o cloro), ciano, trifluorometilo o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo).

Cuando R_5 es un grupo heterocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros sustituido, este es preferiblemente benzofuranilo (por ejemplo benzofuran-7-ilo o benzofuran-4-ilo), benzotiofenilo (por ejemplo benzotiofen-4-ilo o benzotiofen-7-ilo), indolilo (indol-4-ilo o indol-7-ilo) o benzoxazolilo, en donde dichos grupos están sustituidos por un grupo seleccionado de halógeno (por ejemplo, flúor, bromo o cloro), ciano, trifluorometilo o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo).

Cuando R_5 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido, este es preferiblemente furanilo (por ejemplo furan-2-ilo o furan-3-ilo), tiofenilo o pirrolilo, en donde dichos grupos están sustituidos por un grupo seleccionado de halógeno (por ejemplo, flúor, bromo o cloro), ciano, trifluorometilo o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo).

R_6 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo).

R_5 es más preferiblemente fenilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo, naftilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo, benzofuranilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo, o R_5 es furanilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos en los que n y m es 1.

Una clase preferida adicional de compuestos es aquella

en la que R_2, R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno o metilo.

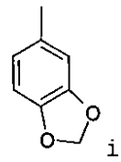
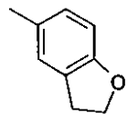
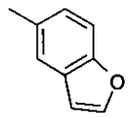
Una clase preferida adicional de compuestos es aquella en la que n es 1, m es 1, R_2, R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno o metilo y R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos en los que n es 1, m es 1, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno o metilo, R_6 es hidrógeno o metilo y R_1 es hidrógeno, alquenilo C_{2-4}, halógeno o alquilo C_{1-4} en la posición 1 ó 2 del anillo de piperidina.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos en los que n y m son 1, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno o metilo, R_5 es fenilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), naftilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), benzofuranilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), o R_5 es furanilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo) o R_5 es benzofuranilo (sustituido por un flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), R_6 es hidrógeno o metilo y R_1 es hidrógeno, alquenilo C_{2-4}, alquilo C_{1-4} o halógeno en la posición 1 ó 2 del anillo de piperidina.

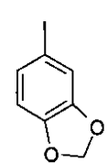
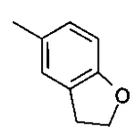
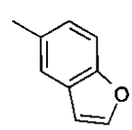
Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos en los que n y m son 1, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno o metilo, R_5 es fenilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), naftilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), benzofuranilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), o R_5 es furanilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), o R_5 es benzofuranilo (sustituido por un flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), R_6 es hidrógeno o metilo y R_1 es hidrógeno, alquenilo C_{2-4}, alquilo C_{1-4} o halógeno en la posición 1 ó 2 del anillo de piperi-

dina y R es fenilo en el que R_7 es halógeno, trifluorometilo, ciano, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} y p es 0 o un número entero de 1 a 2 o R es un grupo seleccionado de


iii)

(iv)

(v)

en el que p es 0.

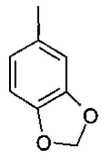
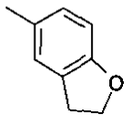
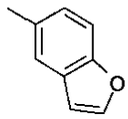
Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos en los que n y m son 1, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno o metilo, R_5 es fenilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), naftilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), benzofuranilo (sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo), R_6 es hidrógeno o metilo, R_1 es hidrógeno, alquenilo C_{2-4}, alquilo C_{1-4} o halógeno en la posición 1 ó 2 del anillo de piperidina y R es fenilo en el que R_7 es halógeno, trifluorometilo, ciano, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} y p es 0 o un número entero de 1 a 2 o R es un grupo seleccionado de


iii)

(iv)

(v)

en el que p es 0.

Otro grupo preferido más de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos en los que n y m son 1, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno o metilo, R_5 es fenilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo o cloro, ciano o metilo, 1-naftilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo o cloro, ciano o metilo, o R_5 es benzofuran-7-ilo sustituido por un flúor, bromo o cloro, ciano o metilo, R_6 es hidrógeno o metilo, R_1 es hidrógeno o etenilo, flúor o metilo en la posición 1 ó 2 del anillo de piperidina y R es fenilo en el que R_7 es flúor, me-

toxi, ciano o metilo y p es 0 o un número entero de 1 a 2 o R es un grupo seleccionado de


iii)

(iv)

(v)

en el que p es 0.

Compuestos preferidos específicos de acuerdo con la invención son:

N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1);

N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 1);

N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 2);

2-[4-(1-benzofuran-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1);

N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-{1-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acetamida (Enantiómero 1);

N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1);

N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1);

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que los compuestos químicos pueden nombrarse de diferentes modos y de acuerdo con diferentes convenciones de nomenclatura.

Los compuestos de la invención son antagonistas de receptores de taquiquinina, incluyendo sustancia P y otras neuroquininas, tanto in vitro como in vivo, y son así útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por taquiquininas, incluyendo sustancia P y otras neuroquininas.

Las taquiquininas son una familia de péptidos que comparten una secuencia carboxilo-terminal común (Phe-X-Gly-Leu-

Met-NH_2). Están implicadas activamente en la fisiología de formas de vida tanto inferiores como avanzadas. En formas de vida mamíferas las principales taquiquininas son la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores. Las taquiquininas de mamífero pueden contribuir a la patofisiología de un número de enfermedades humanas.

Se han identificado tres tipos de receptores de taquiquininas, a saber NK1 (con preferencia para SP), NK2 (con preferencia para NKA) y NK3 (con preferencia para NKB), que están ampliamente distribuidos a través del sistema nervioso central (SNC) y nervioso periférico.

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

Los compuestos de la presente invención también tienen actividad como inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (en los sucesivo denominados aquí SSRIs) y son así útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por la inhibición selectiva de la proteína transportadora de la reabsorción de serotonina.

Así, los compuestos de la presente invención combinan una actividad doble como antagonistas de taquiquininas, incluyendo sustancia P y otras neuroquininas, y como SSRIs. En particular, los compuestos de la invención combinan actividad doble como antagonistas de receptores NK_1 y como SSRIs.

La afinidad de unión a receptores NK_1 se ha determinado in vitro en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) con unión al medir la capacidad de los compuestos para desplazar [^{125}I]Tyr8-Sustancia P (SP) de receptores NK_1 humanos recombinantes expresados establemente en membranas celulares de ovario de hámster chino (CHO) preparadas al usar una modificación del método descrito por Beattie D.T. y otros (Br. J. Pharmacol, 116:3149-3157, 1995). Brevemente, cuentas Leadseeker WGA-SPA (Amersham Biosciences) de poliestireno se mezclaron con membranas celulares en una relación de cuentas/membranas de 50:1 (p/p) en tampón de ensayo (Tris 75 mM,

pH 7,8, NaCl 75 mM, $MnCl_2$ 4 mM, EDTA 1 mM, Chaps al 0,05%, PMSF 1 mM). La mezcla se puso sobre hielo durante 10 minutos para permitir la formación de complejo de membranas/cuentas antes de que el BSA se añadiera hasta una concentración final de 1%. Después de otros 30 minutos de incubación sobre hielo, el complejo de cuentas/membranas se lavó dos veces y se suspendió en tampón de ensayo. Se añadió a continuación [^{125}I]Tyr8-Sustancia P (2200 Ci/mmol, PerkinElmer) al complejo de cuentas/membranas con una concentración final de 0,4 nM. Se distribuyeron a continuación 30 µl de la mezcla resultante en cada pocillo de una placa de 384 pocillos Nalgen NUNC con 1 µl de compuesto distribuido previamente en DMSO. Las placas se sellaron a continuación y se centrifugaron pulsatoriamente a 1100 rpm. Después de 3 horas de incubación a temperatura ambiente con agitación, las placas se centrifugaron durante 2 min a 1100 rpm y se midieron en un formador de imágenes Viewlux (PerkinElmer) durante 5 minutos con un filtro de 618 nm. La inhibición de la unión de [^{125}I]Tyr8-Sustancia P a receptores NK_1 se midió mediante la reducción de la señal luminiscente. Los valores de IC_{50} de cada compuesto se determinaron mediante una curva de inhibición de dilución triple de 11 puntos. Los valores de pK_1 se calcularon usando la K_D de [^{125}I]Tyr8-Sustancia P determinada en un experimento separado.

Para compuestos preferidos de la invención, la afinidad de unión a receptores NK_1 también se ha determinado in vitro usando técnicas de filtración convencionales al medir la capacidad de los compuestos para desplazar [^{3}H]-Sustancia P (SP) de receptores NK_1 humanos recombinantes expresados en membranas de células de CHO preparadas como se describe anteriormente. Brevemente, la unión al ligando se realizó en 0,2 ml de HEPES 50 mM, pH 7,4, que contenía $MnCl_2$ 3 mM, BSA al 0,02%, [^{3}H]-Sustancia P 0,5 nM (30-56 Ci/mmol, Amersham), una concentración de proteínas de membrana final de 30-50 µg/ml y los compuestos de prueba. La incubación avanzaba a temperatura ambiente durante 40 min y se detenía mediante filtración. La unión no específica se determinó usando un exceso de sus-

tancia P (1 µM) y representa aproximadamente 6-10% de la unión total.

Los compuestos preferidos de la invención se caracterizaron adicionalmente en un ensayo funcional para la determinación de su efecto para inhibir el incremento de calcio intracelular inducido por SP en NK_1-células CHO humanas usando tecnología FLIPR. Brevemente, después de 30 minutos de incubación con el indicador de calcio citoplásmico Fluo-4 AM (2 µM), las células se lavaron y se incubaron en ausencia o presencia de tres o más concentraciones diferentes de antagonista durante 60 minutos, a 37°C, en sales equilibradas de Hank con Hepes 20 mM, y a continuación se realizaron curvas de respuesta a la concentración no acumulativa de SP (2 pM-300 nM). La potencia del antagonista (valor de pK_B) se calculó a partir del análisis de Schild.

La acción de los compuestos de la invención en el receptor NK_1 y/o el transportador de serotonina puede determinarse usando modelos animales convencionales.

Así, la capacidad para unirse en el receptor NK_1 y/o el transportador de serotonina se determinó usando el modelo de llamadas de aislamiento de crías de cobaya que es descrito por Pettijohn, Psychol. Rep., 1979 y Rupniak y otros, Neuropharmacology, 2000.

La actividad anti-ansiedad obtenida mediante la administración de un compuesto de acuerdo con la invención puede demostrarse en el modelo de interacción social del gerbo, de acuerdo con el método descrito por Cheeta y otros. (Cheeta S. y otros, 2001. Brain Research 915: 170-175).

La afinidad de unión a SERT se ha determinado in vitro mediante la capacidad de los compuestos para desplazar [^{3}H]-citalopram de hSERT-membranas de células LLCPK. Para la reacción de unión, se incubó una concentración final de 0,25 nM de [^{3}H]-citalopram (84 Ci/mmol, Amersham) con 3-5 µg/ml de membrana celular y el compuesto que había de ensayarse a diferentes concentraciones (7 puntos de concentración por duplicado) en Tris HCl 50 mM, pH 7,7, que contenía NaCl 120 mM,

KCl 5 mM, pargilina 10 µM y ácido ascórbico al 0,1%. La reacción se realizó durante 120 min a 22°C y se terminó a través de GF/B Unifilter (embebido previamente en PEI al 0,5%) usando un recogedor de células (Tomtec). Se añadió fluido de centelleo a cada punto filtrado y se determinó la radiactividad usando un contador de centelleo (TopCount (Packard)). La unión no específica se determinó usando paroxetina (10 µM) y representa aproximadamente 2-5% de la unión total. Se efectuaron experimentos de competición con determinación por duplicado para cada punto. Se usó un paquete de software Msat601 para elaborar los datos de unión de competición. Los valores de IC_{50} se convirtieron en K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff y al usar la K_D de [^{3}H]citalopram determinada en experimentos separados.

Para compuestos preferidos de la invención, la actividad inhibidora de los compuestos en el transportador de serotonina humano (hSERT) se ha determinado in vitro usando células LLCPK porcinas (ATCC) transfectadas establemente con el hSERT (hSERT-LLCPK). Las células se han cultivado en placa sobre placas de 96 pocillos (10000 células/pocillo). Después de 24 h, las células se han lavado en tampón de absorción (solución salina equilibrada de Hank + Hepes 20 mM) y se han preincubado durante 10 minutos a 30°C con 50 µl de tampón que contiene los transportes de prueba. Se han añadido 50 µl de solución de [^{3}H]-serotonina (5-HT) 50 nM (concentración final: [^{3}H] 5-HT 25 nM) y las placas se han incubado durante 7 min a 30°C, tiempo durante el cual las células absorben 5-HT radiomarcada. Aspirar la solución y lavar rápidamente las células con tampón frío ha terminado la absorción. La cantidad de 5-HT radiactiva incorporada en las células se ha medido al añadir el cóctel de centelleo directamente sobre las células y leer la placa en el Top Count. Los datos se han procesado digitalmente para obtener los valores de pIC_{50} de los inhibidores de la absorción.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del SNC y trastornos psicóticos, en par-

ticular en el tratamiento o la prevención de estados depresivos y/o en el tratamiento de la enfermedad según se define en, pero no se restringe a, Diagnostic Statistical of Mental Disorder (DSM) IV edición editada por American Psychiatric Association and International Classification Diseases 10ª revisión (ICD10).

Así, por ejemplo, estados depresivos o depresión incluye episodios de estado de ánimo depresivo, trastornos depresivos, trastornos bipolares, otros trastornos del estado de ánimo, psicóticos y de ajuste, trastorno premenstrual y disfroico (PMDD). Así, por ejemplo, los episodios de estado de ánimo depresivo incluyen episodios depresivos principales y episodios mixtos. Los trastornos depresivos incluyen trastorno depresivo principal (MDD), episodios simples o recurrentes (con o sin rasgos psicóticos, rasgos catatónicos, rasgos melancólicos, rasgos atípicos, depresión ansiosa o comienzo postparto), trastorno distímico (con inicio temprano o tardío y con o sin rasgos atípicos) y trastorno depresivo no especificado de otro modo. Los trastornos bipolares incluyen trastornos bipolares I y II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado de otro modo. Otros trastornos del estado de ánimo, psicóticos y de ajuste incluyen depresión nuerótica; trastornos del estado de ánimo debidos a condiciones médicas generales incluyendo, pero no limitadas a, infarto de miocardio, diabetes, malparto, aborto, demencia del tipo de Alzheimer (con inicio temprano o tardío) con estado de ánimo deprimido, demencia vascular con estado de ánimo deprimido, trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias, incluyendo, pero no limitados a, depresión inducida por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidinas, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo del tipo deprimido; trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido; trastorno de ajuste con ansiedad y estado de ánimo deprimido mixtos.

El término ansiedad incluye ataques de pánico, agorafo-

bia, trastornos de ansiedad, trastornos de ajuste y trastorno de ansiedad por separación y trastorno disfroico premenstrual (PMDD). Así, por ejemplo, los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin una historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social (trastorno de ansiedad social), trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés agudo y post-traumático, trastornos de ansiedad generalizados, trastorno de ansiedad debido a una condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad no especificado de otra manera y trastornos de ansiedad-depresión mixtas. Los trastornos de ajuste incluyen trastorno de ajuste con ansiedad y trastorno de ajuste con ansiedad y estado de ánimo deprimido mixtos.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos, en particular, son útiles en el tratamiento de dolor traumático, tal como dolor postoperatorio, dolor por avulsión traumática tal como plexo braquial; dolor crónico tal como dolor artrítico tal como el que se produce en la osteoartritis, artritis reumatoide o psoriática; dolor neuropático tal como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor del miembro fantasma; diversas formas de jaqueca tales como migraña, jaqueca por tensión aguda o crónica, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, jaqueca en racimo; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por atrapamiento de nervios; dolor por lesión deportiva; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor lumbar, por ejemplo estenosis espinal; disco en prolapso; ciática; angina; espondiolitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatrices; prurito y dolor talámico tal como dolor talámico post-apopléjico.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño o perturbaciones del sueño incluyendo disomnio, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia y trastornos rítmicos circadianos o en el tratamiento de trastornos del sueño y/o perturbaciones del sueño relacionados o debidos a otros trastornos.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de los trastornos cognitivos. Trastornos cognitivos incluyen demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otro modo.

Por otra parte, los compuestos de la invención también son útiles como mejoradores de la memoria y/o la cognición en seres humanos sanos sin déficit cognitivo y/o de memoria.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la tolerancia a y la dependencia de un número de sustancias. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de la dependencia de nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos similares a fenciclidina) o en el tratamiento de la tolerancia a y la dependencia de opiáceos (por ejemplo, cánnabis, heroína, morfina) o benzodiacepinas; en el tratamiento de la adicción a la cocaína, hipnóticos sedantes, anfetamina o fármacos relacionados con la anfetamina (por ejemplo dextroanfetamina, metilanfetamina) o una de sus combinaciones.

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el

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

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la émesis, es decir náuseas, arcadas y vómitos. La émesis incluye émesis aguda, émesis retardada y émesis anticipatoria. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la émesis aunque sea inducida. Por ejemplo, la émesis puede ser inducida por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos para el cáncer, tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorrubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides de la vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatino, dacarbacina, procarbacina e hidroxiurea; y sus combinaciones; malestar por radiación; terapia por radiación, por ejemplo irradiación del tórax o el abdomen, tal como en el tratamiento de cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas provocadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o liberados durante una infección gastrointestinal bacteriana o viral; embarazo; trastornos vestibulares, tales como mal de movimiento, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere; malestar postoperatorio; obstrucción gastrointestinal; movilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto de miocardio o peritonitis; migraña; presión intercraneal incrementada; presión intercraneal disminuida (por ejemplo, mal de altura); analgésicos opioides, tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), tal como GERD erosiva y GERD sintomática o GERD no erosiva,

indigestión por ácidos, abuso de comida o bebida, estómago ácido, estómago agrio, pirosis/regurgitación, acedía, tal como acedía episódica, acedía nocturna y acedía inducida por alimentos, dispepsia y dispepsia funcional.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), tal como GERD erosiva y GERD sintomática o GERD no erosiva, indigestión por ácidos, abuso de comida o bebida, estómago ácido, estómago agrio, pirosis/regurgitación, acedía, tal como acedía episódica, acedía nocturna y acedía inducida por alimentos, dispepsia y dispepsia funcional (tal como dispepsia similar a úlcera, dispepsia similar a dismovilidad y dispepsia no especificada), constipación crónica; trastornos de la piel tales como psoriasis, prurito y quemadura solar; enfermedades vasoespásticas tales como angina, jaqueca vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral después de una hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con la mejora o la supresión inmunitaria tal como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrosis; y catarro.

Los compuestos de la invención también son útiles en el trastorno disfórico premenstrual (PMDD), en el síndrome de fatiga crónica y en la esclerosis múltiple.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención exhiben actividad ansiolítica y antidepresiva en pruebas convencionales. Por ejemplo, en vocalizaciones inducidas por separación en crías de cobaya (Molewijk y otros, 1996) y en el modelo de interacción social del gerbo, de acuerdo con el método descrito por Cheeta y otros (Cheeta S. y otros, 2001. Brain Research 915: 170-175).

La invención proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar en terapia, en particular en medi-

cina humana.

También se proporciona como un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de condiciones mediadas por taquiquinas (incluyendo sustancia P y otras neuroquininas) y/o por la inhibición selectiva de la reabsorción de serotonina.

También se proporciona como un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de estados mediados por taquiquininas (incluyendo sustancia P y otras neuroquininas) y/o por la inhibición selectiva de la proteína transportadora de la reabsorción de serotonina.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad.

En un aspecto alternativo o adicional, se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular en el tratamiento de condiciones medidas por taquiquininas, incluyendo sustancia P y otras neuroquininas, y/o por la inhibición selectiva de la proteína transportadora de la reabsorción de serotonina, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular para el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que la referencia a tratamiento pretende incluir la profilaxis así como el alivio de síntomas establecidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como el producto químico en bruto, pero el ingrediente activo se presenta preferiblemente como una formulación farmacéutica.

De acuerdo con esto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y formulado para la administración mediante cualquier ruta conveniente. Tales composiciones están preferiblemente en una forma adaptada para usar en medicina, en particular medicina humana, y pueden formularse convenientemente de manera convencional usando 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), por depósito o rectal o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación (a través de la boca o la nariz).

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato sódico). Las tabletas pueden revestirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua

u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tamponadoras y agentes saboreantes, colorantes y edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para la administración oral pueden formularse adecuadamente para dar la liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal los compuestos pueden tomar la forma de tabletas o formularse de manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral mediante inyección por bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas, o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, 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 usar.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, los oídos o la nariz). Las pomadas y las cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para la administración al ojo pueden fa-

bricarse de una manera estéril usando componentes esterilizados.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, 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 suspensión. También pueden contener un conservante. Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases para supositorios convencionales tales como mantequilla de cacahuete u otros glicéridos.

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

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para la administración a través de un dispositivo de dosis medidas o unitarias adecuado o alternativamente como una mezcla en polvo con un portador adecuado para la administración usando un dispositivo de aporte adecuado.

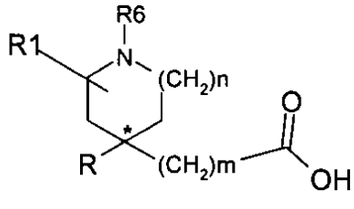
Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es 1 a aproximadamente 1000 mg al día. Se apreciará que puede ser necesario realizar variaciones habituales en la dosificación, dependiendo de la edad y la condición del paciente, y la dosificación precisa será competencia del médico o veterinario asistente. La dosificación también dependerá de la ruta

de administración y el compuesto particular seleccionado.

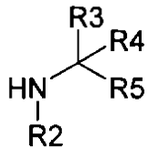
Así, para la administración parenteral una dosis diaria estará típicamente en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente 1 a 80 mg al día. Para la administración oral, una dosis diaria estará típicamente dentro del intervalo de 1 a 300 mg, por ejemplo de 1 a 100 mg.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales y solvatos, pueden prepararse mediante los métodos generales esbozados más adelante aquí. En la siguiente descripción, los grupos R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5,, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, m, n, p y q tienen el significado que se define previamente para compuestos de fórmula (I) a no ser que se indique otra cosa.

Los compuestos de fórmula (I) pueden preparase mediante la reacción de un derivado activado del ácido carboxílico (II), en el que R_6 es un grupo protector de nitrógeno o $(CH_2)_qR_8$, con la amina (III)



(II)



(III)

en donde R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo protector de nitrógeno, seguido cuando es necesario por la retirada de cualquier grupo protector de nitrógeno.

Derivados activados adecuados del grupo carboxilo incluyen el haluro de acilo, el anhídrido mixto, un éster activado tal como un tioéster, o el derivado formado entre el grupo ácido carboxílico y un agente de acoplamiento tal como los que se usan en la química de los péptidos, por ejemplo carbonildiimidazol o diciclohexilcarbodiimida.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como un hidrocarburo, un halohidrocarburo tal como diclorometano o un éter tal como tetrahidrofurano.

Los derivados activados del ácido carboxílico (II) pueden prepararse por medios convencionales. Un derivado activa-

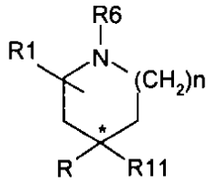
do adecuado particular para usar en esta reacción es el tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R_2 es alquilo C_{1-4}, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en la que R_2 es hidrógeno, con (alquil(C_{1-4}))L, en donde L es un grupo de salida adecuado seleccionado de yodo y bromo, en presencia de una base, convenientemente en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, hidruro sódico).

La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (II), en la que m es 1, pueden prepararse mediante la reacción de un derivado (IV), en el que R_{11} es $CH(CN)CO_2R_{12}$ en donde R_{12} es un grupo protector de carboxilo adecuado,

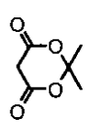


(IV)

con un ácido tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, seguido (si todavía es necesario) por la retirada del grupo protector de carboxilo R_{12}.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como ácido acético y calentando la mezcla de reacción hasta 150°.

Alternativamente, compuestos de fórmula (II), en la que m es 1, pueden prepararse mediante la reacción de un derivado (IV), en el que R_{11} es el grupo (V),

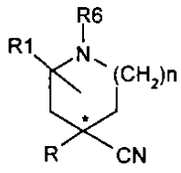


(V)

en 3-pentanona y agua al calentar la mezcla de reacción hasta

reflujo. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico y un disolvente tal como tetrahidrofurano al calentar la mezcla de reacción hasta reflujo.

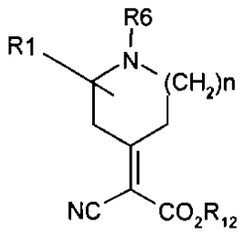
Los compuestos de fórmula (II), en la que m es cero, pueden prepararse mediante la hidrólisis de un derivado de ciano (VI) en presencia de una base tal como una base alcalina (es decir, hidróxido potásico),



(VI)

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente acuoso con calentamiento.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que m es 1, R_{11} es $CH(CN)CO_2R_{12}$, en la que R_{12} es un grupo protector de carboxilo adecuado, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un R-MgL (VIII), en el que L es un grupo halógeno (es decir, bromo)



(VII)

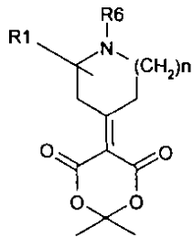
R-MgL (VIII)

La reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente aprótico, tal como un hidrocarburo (por ejemplo tolueno), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano), y a una temperatura dentro del intervalo 0-25°C, opcionalmente en presencia de sales de cobre(I) tales como, por ejemplo, yoduro de cobre.

Grupos protectores de carboxilo R_{12} adecuados para usar en las reacciones anteriores incluyen alquilo, tal como metilo o etilo, tricloroalquilo, trialquilsililalquilo, o grupos arilmetilo, tales como bencilo, nitrobencilo o tritilo.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que R_{11} es el grupo

(V), pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de *fórmula* (IX)

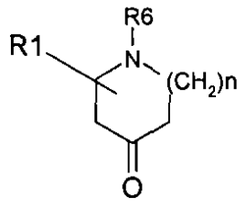


(IX)

con un compuesto de fórmula (VIII), en la que L es un grupo halógeno (por ejemplo bromo) o un compuesto de RW(VIIIa) en el que W es una base de metal alcalino tal como, por ejemplo, litio o magnesio.

La reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente aprótico tal como un hidrocarburo (por ejemplo tolueno), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano), y a una temperatura dentro del intervalo -80-25°C, opcionalmente en presencia de sales de cobre(I), tales como, por ejemplo, yoduro de cobre.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X) con un derivado de ciano (XI) en el que R_{12} tiene el significado definido anteriormente.



(X) $CNCH_2CO_2R_{12}$ (XI)

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X) con el derivado (V).

Los *compuestos de fórmulas* (VI) y (X) pueden prepararse con métodos análogos a los usados para compuestos conocidos. Así, los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en Cammack y otros, Heterocyclic **23**,73 (1986).

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO

2001/000206.

Cuando R_6 y/o R_2 son un grupo protector de nitrógeno, ejemplos de grupos adecuados incluyen alcoxicarbonilo, por ejemplo t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, arilsulfonilo, por ejemplo, fenilsulfonilo o 2-trimetilsililetoximetilo.

La protección y la desprotección pueden efectuarse usando técnicas convencionales tales como las descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Ed." de T.W. Greene y P. G. M. Wuts (John Wiley and Sons, 1991) y según se describe en los ejemplos más adelante aquí.

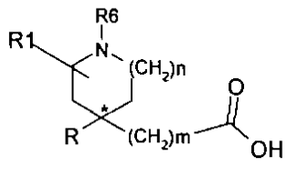
Cuando se requiere un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de fórmula general (I), este puede obtenerse, por ejemplo, mediante la resolución de una mezcla enantiómera o diastereoisómera correspondiente de un compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales. Así, por ejemplo, enantiómeros o diastereoisómeros específicos de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de la correspondiente mezcla enantiómera o diastereoisómera de un compuesto de fórmula (I) usando métodos cromatográficos quirales tales como, por ejemplo, HPLC quiral o SFC (cromatografía con fluidos supercríticos) quiral.

Alternativamente, un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de fórmula general (I) puede sintetizarse a partir de los productos intermedios ópticamente activos apropiados usando cualquiera de los procedimientos generales descritos aquí.

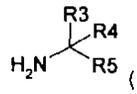
Así, en una modalidad de la invención puede prepararse un enantiómero o diastereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) mediante la reacción de una amina quiral (III) usando cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para preparar compuestos de fórmula (I) a partir de la amina (III).

Así, por ejemplo, un diastereoisómero específico de compuestos de fórmula (I), en la que R_2 es hidrógeno y R_3 y R_4 no son el mismo grupo, puede obtenerse mediante la reacción de un isómero sin o anti de un compuesto de fórmula (II) con una

amina quiral de fórmula (III), en la que R_3 y R_4 no son el mismo grupo.



(II)



(III)

La amina (III) quiral puede prepararse a partir de la amina (III) racémica correspondiente usando cualesquiera procedimientos convencionales tales como formación de sal con un ácido ópticamente activo adecuado tal como, por ejemplo, ácido (S)-metoxifenilacético o ácido (R)-metoxifenilacético, o usando un procedimiento de HPLC quiral.

Cuando se desea aislar un compuesto de fórmula (I) como una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable, esto puede alcanzarse al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la forma de base libre con una cantidad apropiada de ácido adecuado y en un disolvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o metanol), o un éster (por ejemplo, acetato de etilo) o un éter (por ejemplo, éter dietílico, terc-butil-metil-éter o tetrahidrofurano).

En los Productos Intermedios y los Ejemplos, a no ser que se indique otra cosa:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato para el p.f. de Buchi y están sin corregir. ta se refiere a temperatura ambiente. Los espectros infrarrojos (IR) se midieron en soluciones de cloroformo o nujol en un instrumento de *FT-IR. Los espectros* de resonancia magnética de protón (NMR) se registraron en instrumentos Varian a 300, 400 ó 500 MHz, en un instrumento Bruker a 300 MHz, los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los diseños de división se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, caudruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de NMR se registraron a una temperatura que variaba de 25 a 90°C; cuando se detectaba más de un confórmero, se presentan los desplazamientos químicos para el más abundante. Los espectros de ma-

sas (MS) se tomaron en un espectrómetro de masas de triple cuadripolo 4 II (Micromass UK) o en un espectrómetro de masas Agilent MSD 1100, que funciona en modo de ionización ES (+) y ES (-), o en un espectrómetro de masas Agilent LC/MSD 1100, que funciona en modo de ionización ES (+) y ES (-), acoplado con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series [LC/MS - ES (+): análisis realizado en una Supelcosil ABZ + Plus (33x4,6 mm, 3 µm) (fase móvil: 100% de [agua + 0,1% de HCO_2H] durante 1 minuto, a continuación desde 100% de [agua + 0,1% de HCO_2H] hasta 5% de [agua + 0,1% de HCO_2H] y 95% de [CH_3CN] en 5 minutos, finalmente bajo estas condiciones durante 2 minutos; T = 40°C; flujo = 1 ml/min; LC/MS - ES (-): análisis realizado en una Supelcosil ABZ + Plus (33x4,6 mm, 3 µm) (fase móvil: 100% de [agua + 0,05% de NH_3] durante 1 min, a continuación desde 100% de [agua + 0,05% de NH_3] hasta 5% de [agua + 0,05% de NH_3] y 95% de [CH_3CN] en 5 min, finalmente bajo estas condiciones durante 2 min; T = 40°C; flujo = 1 ml/min]. En los espectros de masas solo se presenta un pico en el conglomerado del ion molecular. Las rotaciones ópticas se determinaron a 20°C con un instrumento Jasco DIP360 (l=10 cm, volumen de la celdilla = 1 ml, λ = 589 nm). La cromatografía en gel de sílice de desarrollo rápido se llevó a cabo sobre gel de sílice malla 230-400, suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania, o sobre cartuchos rellenos previamente con Be-Si Varian Mega o sobre cartuchos de sílice Biotage rellenos previamente.

HPLC ((manejo sencillo) sencillo) se refiere a análisis de HPLC realizado sobre un Luna C18 (fase móvil: de 100% de [agua + 0,05% de TFA] hasta 5% de [agua + 0,05% de TFA] y 95% de [CH_3CN + 0,05% de TFA] en 8 min; T = 40°C; flujo = 1 ml/min).

T.l.c. se refiere a cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice de 0,25 mm (60F-254 Merck) y visualizada con luz UV. Para la separación de fases realizada al usar dispositivos de microfiltración: cartucho de separación de fases con frita de polipropileno de Whatman o Alltech. SCX significa: cartuchos SCX (carga 0,75 mmol/g) de Varian.

Las soluciones se secaron sobre sulfato sódico anhidro.

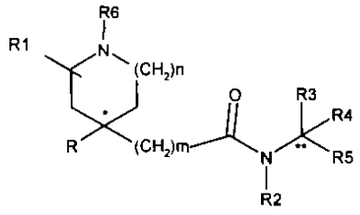
El cloruro de metileno se destiló sobre hidruro cálcico y el tetrahidrofurano se redestiló sobre sólidos.

Las siguientes abreviaturas se usan en el texto: AcOEt = acetato de etilo, CH = ciclohexano, DCM = cloruro de metileno, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMF = N,N'-dimetilformamida, Et_2O = éter dietílico, EtOH = etanol, MeOH = metanol, TEA = trietilamina, THF = tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoroacético, CH_3CN = acetonitrilo, TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, sat = saturado.

En el texto:

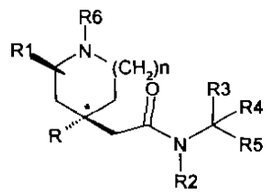
Enantiómero 1 o **Enantiómero 2** se refiere a un solo enantiómero cuya estereoquímica absoluta no estaba caracterizada.

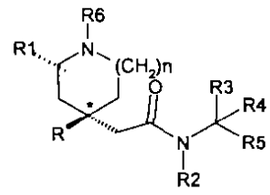
Enantiómero de cadena 1 o **enantiómero de cadena 2** se refiere a un compuesto de la invención o uno de sus productos intermedios en el que R_3 y R_4 no son el mismo grupo, que tiene una configuración simple pero no determinada en el átomo de carbono mostrado como ** en la fórmula (Ia)



(Ia)

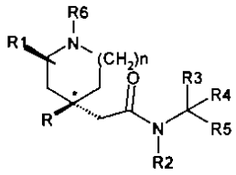
Para compuestos de la invención en los que m es 1, **isómero anti** se refiere a compuestos de la invención o uno de sus productos intermedios en los que el grupo R_1 es diferente de hidrógeno y en los que la configuración del átomo de carbono al que está ligado al grupo R_1 y la configuración del átomo de carbono mostrado como * se representan mediante la fórmula 1(b) y 1(c).

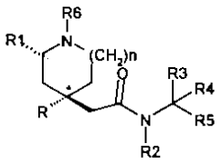




1b 1c

Para compuestos de la invención en los que m es 1, **isómero sin** se refiere a compuestos de la invención o uno de sus productos intermedios en los que el grupo R_1 es diferente de hidrógeno y en los que la configuración del átomo de carbono al que está ligado el grupo R_1 y la configuración del átomo de carbono mostrado como * se representan mediante la fórmula 1(b) y 1(d).





(1a) (1d)

Isómero sin 1 o isómero sin 2 se refiere a un solo isómero que tiene la fórmula (1a) o (1d)

Producto intermedio 1

4-bromo-7-fluoro-2-naftalenocarboxilato de metilo

Nitrilo de isoamilo (9,8 ml) disuelto en dimetoxietano (59 ml) y una solución de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (11,5 g) en dimetoxietano (59 ml) se añadieron ambos en corrientes separadas a una velocidad correspondiente durante 40 min a una solución a reflujo de éster metílico de ácido 3-bromocumálico (3,3 g) en dimetoxietano (55 ml) y una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético (30 mg). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1 h más después del final de las adiciones para asegurar la reacción completa. A continuación, la temperatura se disminuyó hasta 50°C y se añadió tolueno (77 ml). La mezcla se enfrió a continuación hasta ta, las fases se separaron y la orgánica se extrajo con NaOH 2M acuoso (110 ml), bisulfito sódico acuoso al 5% (110 ml), agua (110 ml), HCl 2M acuoso (110 ml) y finalmente agua (110 ml).

El disolvente se retiró a continuación mediante evaporación bajo presión reducida para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido Biotage eluyendo con CH:AcOEt=9:1 para dar el compuesto del epí-

grafe (650 mg) como un aceite amarillo.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8,66 (s, 1H); 8,23 (dd, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,09 (dd, 1H); 7,73 (dt, 1H);3,89 (s, 3H).

Producto Intermedio 2

ácido 4-bromo-7-fluoro-2-naftalenocarboxílico

El producto intermedio **1** (970 mg) se disolvió en THF (20 ml) y se añadió agua (10 ml) y a continuación $LiOH \cdot H_2O$ (577 mg). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. A continuación, se enfrió hasta ta y se añadió HCl 2M acuoso. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (850 mg) como un sólido amarillo.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 13,4 (sa, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,23 (dd, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,07 (dd, 1H); 7,71 (td,1H).

Producto Intermedio 3

4-bromo-7-fluoro-*N*-hidroxi-2-naftalenocarboxamida

El producto intermedio **2** (850 mg) se disolvió en DMF (3 ml) y a continuación se añadieron TBTU (1,32 g) y DIPEA (1,9 ml). La mezcla se agitó durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (286 mg); después de agitar durante 2 h, se añadió NH_4Cl acuoso sat y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó a continuación con $NaHCO_3$ acuoso sat, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se trituró con pentano para proporcionar el compuesto del epígrafe (360 mg) como un sólido blanquecino.

MS (ES/+): m/z=284 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 4

4-bromo-7-fluoro-2-naftalenocarbonitrilo

El producto intermedio **3** (360 mg) se suspendió en fluorobenceno (11 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a ta y se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (358 µl) sobre la mezcla durante 5 min. La suspensión se sometió a reflujo a 80°C durante 18 h; a continuación se enfrió hasta ta y se añadió $NaHCO_3$ acuoso sat y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron y se

evaporaron bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido Biotage eluyendo con CH:AcOEt=98:2 para proporcionar el compuesto del epígrafe (200 mg) como un sólido marrón claro.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8,66 (s, 1H); 8,32 (dd, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,84 (dt, 1H).

Producto Intermedio 5

4-etenil-7-fluoro-2-naftalenocarbonitrilo

Una solución de producto intermedio **4** (25 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 mg), tributil(etenil)estannano (32 µl) y un cristal de hidroquinona en tolueno seco (1 ml) se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a continuación hasta ta y se añadieron $NaHCO_3$ acuoso sat y AcOEt; la fase orgánica se separó, se lavó con KF acuoso al 10%, se secó y se evaporó bajo vacío para dar el producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo mediante CH:AcOEt=9:1, para dar el compuesto del epígrafe (14 mg) como un sólido amarillo.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8,51 (s, 1H); 8,40 (dd, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,92 (dd, 1H); 7,70 (td, 1H); 7,57 (dd, 3H); 6,07 (d, 1H); 5,65 (d, 1H).

Producto Intermedio 6

7-fluoro-4-formil-2-naftalenocarbonitrilo

El producto intermedio **5** (14 mg) se disolvió en THF (1,5 ml) y agua (0,3 ml); se añadieron solución acuosa de tetróxido de osmio al 4% (22 µl) y peryodato sódico (30 mg) y la solución se agitó vigorosamente a ta y bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h. A continuación, se añadió una solución al 5% de metabisulfito sódico en $NaHCO_3$ acuoso sat; la fase orgánica se extrajo con AcOEt, se secó y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (14 mg) como un sólido amarillo claro.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 10,38 (s, 1H); 9,23 (dd, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,03 (dd, 1H);7,87 (td, 1H).

Producto Intermedio 7

7-fluoro-4-[(metilamino)metil]-2-naftalenocarbonitrilo

El producto intermedio **6** (124 mg) se suspendió en MeOH seco (6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió solución 2,0 M de metilamina en MeOH (1,6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h; a continuación se añadió borohidruro potásico (66 mg) en tres porciones y la solución se agitó durante 2 h más. Se añadieron NH_4Cl acuoso sat y AcOEt, la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante un cartucho SCX para proporcionar el compuesto del epígrafe (100 mg) como un sólido amarillo.

MS (ES/+): m/z=215 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 8

3-bromo-*N*-metil-*N*-(metiloxi)-1-naftalenocarboxamida

Una solución de ácido 3-bromo-1-naftalenocarboxílico (1 g), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,97 g) y DIPEA (2,35 ml) en DMF anhidro (5 ml) se agitó a ta durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (465 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, la capa orgánica se secó, se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt 2:8) para dar el compuesto del epígrafe (986 mg) como una espuma blanca.

NMR (acetona-d_6): δ (ppm) 8,22 (s, 1H); 7,97-7,60 (m, 4H); 7,65 (d, 1H); 3,50 (sa, 3H); 3,38 (sa, 3H).

Producto Intermedio 9

1-(3-bromo-1-naftalenil)etanona

El producto intermedio **8** (986 mg) se disolvió en THF seco (3 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió solución 3,0M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O (2,8 ml); la solución se agitó bajo estas condicione durante 2 h. Se añadieron NH_4Cl acuoso sat y AcOEt, la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con CH:AcOEt=9:1 para proporcionar

el compuesto del epígrafe (753 mg) como un sólido.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,6 (d, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,6 (m, 2H); 2,8 (s, 3H).

Producto Intermedio 10

4-acetil-2-naftalenocarbonitrilo

El producto intermedio **9** (367 mg) se disolvió en DMF seca (2,5 ml) y a continuación se añadieron piridina (360 µl) y cianuro de cobre (396 mg). La mezcla se calentó a 150°C durante 48 h. Se añadieron NH_4Cl sat, NH_4OH acuoso (1 ml) y AcOEt, la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con CH:AcOEt=9:1 para proporcionar el compuesto del epígrafe (122 mg) como un sólido amarillo.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,7 (d, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,8 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 2,8 (s, 3H).

Producto Intermedio 11

4-[1-(metilamino)etil]-2-naftalenocarbonitrilo

El producto intermedio **10** (210 mg) se suspendió en MeOH seco (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió solución 2,0M de metilamina en MeOH (2,7 ml). La mezcla se agitó a ta durante la noche; a continuación se añadió borohidruro potásico (59 mg) en tres porciones y la solución se agitó durante 1,5 h más. Se añadieron NH_4Cl acuoso sat y AcOEt, la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante un cartucho SCX para proporcionar el compuesto del epígrafe (128 mg) como un aceite amarillo.

MS (ES/+): m/z=211 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 12 y Producto Intermedio 13

4-[1-(metilamino)etil]-2-naftalenocarbonitrilo (Enantiómero 1)

4-[1-(metilamino)etil]-2-naftalenocarbonitrilo (Enantiómero 2)

Se añadió una solución de ácido (S)-metoxifenilacético (2,0 g) en acetona (18 ml) a una solución del producto inter-

medio **11** (2,6 g) en acetona (18 ml). La suspensión espesa se calentó a 56°C durante 40 minutos y a continuación se agitó a ta durante la noche. La suspensión se filtró y el residuo sólido (2,15 g) se trituró en acetona (12 ml) al calentar hasta reflujo 1 h y a continuación enfriar hasta ta. La suspensión se filtró y el residuo sólido (1,8 g) se trituró de nuevo dos veces como se describe previamente con acetona para dar sal de ácido (S)-metoxifenilacético de 4-[1-(metilamino)etil]-2-naftalenocarbonitrilo (1,3 g). El sólido se agitó en una mezcla de NaOH acuoso 1M (20 ml) y DCM (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se concentró a vacío para dar el producto intermedio **12** del compuesto del epígrafe (0,760 g) como un aceite incoloro.

Las aguas madres de la precipitación y la primera trituración se recogieron, se concentraron a vacío, se trataron con NaOH acuoso 1M (20 ml) y se extrajeron con DCM (20 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío para dar un aceite incoloro (1,49 g); se trató a continuación con ácido (R)-metoxifenilacético (1,18 g) en acetona (2 x 5 ml) según se describe anteriormente (una precipitación y dos trituraciones) para dar sal de ácido (R)-metoxifenilacético de 4-[1-(metilamino)etil]-2-naftalenocarbonitrilo (1,2 g). Este sólido se agitó en una mezcla de NaOH acuoso 1M (10 ml) y DCM (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se concentró a vacío para dar el producto intermedio **13** del compuesto del epígrafe (0,720 g) como aceite incoloro.

Producto Intermedio 12 (Enantiómero 1):

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,22 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,93 (dd, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,66 (td, 1H); 7,59 (td, 1H); 4,50 (q, 1H); 2,4 (s, 3H); 1,48 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=211 $[M+H]^+$.

$[\alpha]_D$= +119,6 (c=0,98, C_3CN)

Condiciones analíticas de HPLC: columna: Chiralcel OD 5 µM, 25 x 4,6 mm; fase móvil: A: n-hexano; B: isopropanol + isopropilamina al 0,1%; gradiente isocrático 3% de B; caudal = 1 ml/min; intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm;

tiempo de análisis: 30 min; tiempo de retención: 14,6 minutos; pureza (a/a %) = 98,6%.

Producto Intermedio 13 (Enantiómero 2):

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,22 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,93 (dd, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,66 (td, 1H); 7,59 (td, 1H); 4,50 (q, 1H); 2,4 (s, 3H); 1,48 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=211 $[M+H]^+$.

$[\alpha]_D$= -118,6 (c=1,095, C_3CN)

Condiciones analíticas de HPLC: columna: Chiralcel OD 5 µM, 25 x 4,6 mm; fase móvil: A: n-hexano; B: isopropanol + isopropilamina al 0,1%; gradiente isocrático 3% de B; caudal = 1 ml/min; intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm; tiempo de análisis: 30 min; tiempo de retención: 17,6 minutos; pureza (a/a %) = 98,4%.

Producto Intermedio 14

[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amina

Una solución de 3-cloronaftalenocarbaldehído (1,93 g) en THF seco (12 ml) se añadió gota a gota a solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (10,1 ml) a -30°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla amarilla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno de -30°C a -5°C durante 1 h, a continuación se enfrió hasta -60°C y se añadió solución 1,6M de metil-litio en Et_2O (11 ml) manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción < -55°C.

La mezcla de reacción de color violeta oscuro resultante se agitó durante 40 minutos a -50°C bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación se extinguió cuidadosamente a -50°C con HCl acuoso 2M (30 ml) hasta pH = 2. La reacción se concentró a vacío y el residuo acuoso se lavó con CH/Et_2O 1:1 (50 ml). La fase acuosa separada se hizo a continuación básica (pH = 14) a 0°C con pelets de NaOH. Esta fase acuosa básica se extrajo con Et_2O (3 x 60 ml), las capas orgánicas recogidas se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (1,12 g) como un aceite amarillo.

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, Rf=0,25 (detección con ninhidrina).

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8,14 (dd, 1H); 7,94 - 7,85 (m, 2H);

7,73 (d, 1H); 7,58 - 7,50 (m, 2H); 4,80 (q, 1H); 1,35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z= 189 $[M-NH_2]^+$.

Producto Intermedio 15 y Producto Intermedio 16

[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amina (Enantiómero 2) y [1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amina (Enantiómero 1)

Se añadió una solución de ácido (S)-metoxifenilacético (0,9 g) en acetona (10 ml) a una solución de producto intermedio **14** (1,12 g) en acetona (10 ml). La suspensión espesa se calentó a 56°C durante 40 minutos y a continuación se agitó a ta durante la noche. La suspensión se filtró y el residuo sólido se lavó con acetona (10 ml). El sólido (0,87 g) se trituró en acetona (10 ml) al calentar hasta reflujo durante 1 h, enfriar hasta ta y agitar durante la noche. La suspensión se filtró y el residuo sólido (0,6 g) se lavó con acetona (10 ml) y se trituró una vez más según se describe previamente para dar sal de ácido (S)-metoxifenilacético de [1-(3-cloronaftalen-1-il)etil]amina (0,45 g). El sólido se agitó en una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso sat (20 ml) y DCM (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se concentró a vacío para dar el producto intermedio **15** del compuesto del epígrafe (0,25 g) como un aceite incoloro.

Las aguas madres de la precipitación y la primera trituración se recogieron, se concentraron a vacío, se trataron con $NaHCO_3$ acuoso sat (20 ml) y se extrajeron con DCM (20 ml). El aceite incoloro así obtenido (1 g) se trató con ácido (R)-metoxifenilacético (0,8 g) en acetona (8 ml) según se describe previamente (una precipitación y dos trituraciones) para dar sal de ácido (R)-metoxifenilacético de 1-(3-cloronaftalen-1-il)etilamina (0,43 g). Una porción de este sólido (200 mg) se agitó en una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso sat (10 ml) y DCM (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se concentró a vacío para dar el producto intermedio **16** del compuesto del epígrafe (0,100 g) como aceite incoloro.

Producto Intermedio 15 (Enantiómero 2):

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8,14 (dd, 1H); 7,94-7,85 (m, 2H); 7,73 (d, 1H); 7,58-7,50 (m, 2H); 4,80 (q, 1H); 1,35 (d, 3H).
MS (ES/+): m/z=189 $[M-NH_2]^+$.
$[\alpha]_D$= +69,7 (c=0,96, CH_3CN)

Condiciones analíticas de HPLC SFC (Gilson): columna: Chiralcel OD, 25 x 4,6 mm; fase móvil: CO_2/etanol + isopropanol al 0,1% 92/8 v/v; caudal = 2,5 ml/min; P = 180 bar; T = 35°C; detección: λ = 225 nm): tiempo de retención = 13,8 minutos; pureza (a/a %) = >99%.

Producto Intermedio 16 (Enantiómero 1):

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8,14 (dd, 1H); 7,94-7,85 (m, 2H); 7,73 (d, 1H); 7,58-7,50 (m, 2H); 4,80 (q, 1H); 1,35 (d, 3H).
MS (ES/+): m/z=189 $[M-NH_2]^+$.
$[\alpha]_D$= -66,9 (c=1,065, CH_3CN)

Condiciones analíticas de HPLC SFC (Gilson): columna: Chiralcel OD, 25 x 4,6 mm; fase móvil: CO_2/etanol + isopropanol al 0,1% 92/8 v/v; caudal = 2,5 ml/min; P = 180 bar; T = 35°C; detección: λ = 225 nm): tiempo de retención = 12,4 minutos; pureza (a/a %) = >99%.

Producto Intermedio 17

[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

El producto intermedio **15** (0,6 g) se disolvió en DCM seco (20 ml), a continuación se añadieron TEA (1,094 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (820 mg). La mezcla se agitó durante la noche y a continuación el disolvente se retiró bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (eluyendo con CH:AcOEt=9:1) para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,17 g) como un aceite amarillo.
T.l.c.: CH:AcOEt 9:1, Rf=0,32.
MS (ES/+): m/z=328 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 18

[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

El producto intermedio **17** (1,16 g) se disolvió en DMF seca (7 ml), a continuación se añadió dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (200 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a ta durante 15 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (2,3 ml) y la solución se calentó a 50°C durante 2 h. Se añadieron agua y AcOEt, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (eluyendo con CH:AcOEt=99:1 a 95:5) para proporcionar el compuesto del epígrafe (614 mg) como un aceite amarillo.

T.l.c.: CH/AcOEt 9:1, Rf=0,48.

MS (ES/+): m/z=342 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 19

1-(3-cloro-1-naftalenil)-*N*-metiletanamina (Enantiómero 2)

Se añadió TFA (7,5 ml) a una solución del producto intermedio **18** (614 mg) en DCM seco (30 ml) a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó bajo estas condiciones durante 2 h. A continuación, se añadió solución acuosa sat de $NaHCO_3$, la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (446 mg) como un aceite incoloro.

T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0,40.

MS (ES/+): m/z=189 $[M-NHMe+H]^+$.

Producto Intermedio 20

7-formil-1-benzofurano-5-carbonitrilo

Se añadieron piridina (1,08 ml) y CuCN (1,2 g) a una solución de 5-bromo-1-benzofurano-7-carbaldehído (2,0 g) en DMF (15 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó y se agitó a 140°C durante dos días. Se añadió una cantidad adicional de CuCN (800 mg) y la mezcla se agitó durante 4 h más bajo estas condiciones. Se añadió AcOEt, la solución se filtró sobre un filtro de Gooch y se lavó tres veces con $NaHCO_3$ acuoso sat; los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido Biotage elu-

yendo con CH:AcOEt=4:1 para proporcionar el compuesto del epígrafe (400 mg) como un sólido amarillo.

T.l.c.: CH:AcOEt 7:3, Rf=0,26.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 10,45 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 6,95 (d, 1H).

Producto Intermedio 21

7-[(metilamino)metil]-1-benzofurano-5-carbonitrilo

El producto intermedio **20** (180 mg) se suspendió en MeOH seco (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió solución 2,0M de metilamina en MeOH (2,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h; a continuación se añadió borohidruro potásico (84 mg) y la solución se agitó durante la noche. Se añadió AcOEt y la solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat; los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante un cartucho SCX para proporcionar el compuesto del epígrafe (176 mg) como un sólido blanco.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,78 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 3,99 (s, 2H); 2,44 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z=187 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 22

7-(1-hidroxietil)-1-benzofurano-5-carbonitrilo

Se añadió gota a gota solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O (1,52 ml) a una solución agitada de 5-bromo-1-benzofurano-7-carbaldehído en THF seco (10 ml), enfriada a -65°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, y la solución se agitó bajo estas condiciones durante 2 h. A continuación, se añadió NH_4Cl acuoso sat y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Los extractos orgánico se recogieron, se secaron y se evaporaron bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (eluyendo con CH:AcOEt=8:2) para proporcionar el compuesto del epígrafe (225 mg) como un aceite amarillo.

T.l.c.: CH:AcOEt 8:2, Rf=0,2.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,8 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 5,4 (d, 1H); 2,2 (m, 1H); 1,6 (m, 3H).

Producto Intermedio 23

7-acetil-1-benzofurano-5-carbonitrilo

Se añadió reactivo de peroydinano de Dess-Martin (561 mg) a una solución del producto intermedio **22** (225 mg) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso sat, junto con solución acuosa de tiosulfato sódico al 5% y la mezcla resultante se agitó durante 20 min; a continuación se extrajo con DCM, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido Biotage eluyendo con CH:AcOEt = 9:1 para proporcionar el compuesto del epígrafe (200 mg) como un aceite amarillo claro.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,2 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 6,9 (s, 1H); 2,8 (s, 3H).

Producto Intermedio 24

7-[1-(metilamino)etil]-1-benzofurano-5-carbonitrilo

El producto intermedio **23** (197 mg) se suspendió en MeOH seco (8 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió solución 2,0 M de metilamina en MeOH (2,7 ml). La mezcla se agitó a ta durante la noche; a continuación se añadió borohidruro potásico (84 mg) y la solución se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua a 0°C, a continuación se retiró MeOH mediante evaporación bajo vacío y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM; los extractos orgánicos se recogieron, se secaron y se evaporaron bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante un cartucho SCX para proporcionar el compuesto del epígrafe (183 mg) como un aceite incoloro.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,80 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,15 (q, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,45 (d, 3H).

Producto Intermedio 25

1-(5-bromo-1-benzofuran-7-il)etanol

Se disolvió 5-bromo-1-benzofurano-7-carbaldehído (800 mg) en THF seco (50 ml) y se añadió lentamente a esta solución, previamente enfriada a -78°C y bajo atmósfera de nitrógeno, solución 3,0M de bromuro de metilmagnesio en éter di-

etílico (2,4 ml). La solución se dejó calentar hasta -50°C y a continuación se añadieron NH_4Cl acuoso sat y AcOEt, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido Biotage eluyendo con CH:AcOEt = 9:1 para proporcionar el compuesto del epígrafe (450 mg) como un sólido amarillo.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0,70.

Producto Intermedio 26

[1-(5-bromo-1-benzofuran-7-il)etil]metilamina

Se añadió reactivo de peryodinano de Dess-Martin (800 mg) a una solución del producto intermedio **25** (450 mg) en CH_2Cl_2 (8 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a ta bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso sat, junto con solución acuosa de tiosulfato sódico al 5%, y la mezcla resultante se agitó durante *20 min; a* continuación se extrajo con DCM, se secó y se evaporó bajo vacío para dar el producto intermedio del compuesto en bruto [T.l.c.: CH:AcOEt = 7:3, Rf = 0,5 (detección con 2,4-dinitrofenilhidracina)].

Este producto intermedio del compuesto (250 mg) se suspendió en metanol seco (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadieron 2,0 ml de metilamina en MeOH (2,6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h; a continuación se añadió borohidruro potásico (84 mg) y la solución se agitó a ta durante 0,5 h. Se retiró MeOH mediante evaporación bajo vacío y el producto en bruto se purificó mediante un cartucho SCX para proporcionar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (130 mg).

MS (ES/+): m/z=254-256 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 27

Hidrocloruro de [(5-bromo-1-benzofuran-7-il)metil]metilamina

Se suspendió 5-bromo-1-benzofurano-7-carbaldehído (5 g) en MeOH seco (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió solución 2,0M de metilamina en MeOH (16,7 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h; a continuación se añadió borohidruro potásico (1,79 g) y la solución se agitó

durante 30 min. Se retiró MeOH mediante evaporación bajo vacío y se añadió DCM (300 ml) para diluir el producto en bruto; se usó salmuera para lavar la fase orgánica y a continuación se añadió solución 1,0M de HCl en éter dietílico (25 ml) para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (5 g).

MS (ES/+): m/z=240,242 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 28

[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]metilamina

Se añadió metilamina (solución 2M en MeOH - 7 ml) a una solución de 3-cloronaftaleno-1-carbaldehído (750 mg) en MeOH (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas, a continuación se enfrió hasta 0°C y se añadió borohidruro potásico (290 mg). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, a continuación se extinguió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se concentró a vacío y el residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, lavado con MeOH, eluido con solución 0,25M de NH_3 en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del disolvente daba el compuesto del epígrafe (650 mg) como un aceite amarillo.

Producto Intermedio 29

[(3-Bromo-1-naftalenil)metil]metilamina

Se añadió solución 2M de metilamina en MeOH (2,46 ml) a una solución de 3-bromonaftaleno-1-carbaldehído (290 mg) en MeOH anhidro (12 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó a ta durante 2 h. Se añadió borohidruro potásico (100 mg) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche, a continuación se enfrió hasta 0°C y se extinguió al añadir agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (288 mg) como un aceite amarillo.

T.l.c.: CH/AcOEt 3:7, Rf=0,1 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=250, 252 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 30

4-Formil-2-naftalenocarbonitrilo

Se añadió lentamente peryodinano de Dess-Martin (222 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de 4-(hidroximetil)-2-naftalenocarbonitrilo (88 mg) en DCM anhidro (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas y a continuación se diluyó con Et_2O (5 ml) y se extinguió al añadir tiosulfato sódico (375 mg) disuelto en $NaHCO_3$ acuoso sat (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min adicionales y a continuación se extrajo con Et_2O (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (96,4 mg) como un sólido blanco.

T.l.c: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,7.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 10,40 (s, 1H); 9,25 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (t, 1H); 7,75 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z=182 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 31

4-[(Metilamino)metil]-2-naftalenocarbonitrilo

Se añadió solución 2,0M de metilamina en MeOH (1,06 ml) a una solución del producto intermedio **6** (96 mg) en MeOH anhidro (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó a ta durante 2 h. Se añadió borohidruro potásico (43,0 mg) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche, a continuación se enfrió hasta 0°C y se extinguió al añadir agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante un cartucho SCX (cargado con MeOH, lavado con MeOH, eluido con NH_3 0,25 M en MeOH) para dar el compuesto del epígrafe (79,5 mg) como un aceite amarillo.

T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf=0,61 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=197 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 32

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de 5-bromo-1,3-benzodioxol (1,11 ml) en THF anhidro (6 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de vi-

rutas de magnesio (350 mg) y unos pocos cristales de yodo en THF anhidro (2,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos, a continuación se dejó enfriar hasta ta y se añadió gota a gota a una mezcla de 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g) y yoduro de cobre (351 mg) en THF anhidro (15 ml) previamente enfriada hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó a 23°C durante 2 h. La mezcla se trató con solución acuosa sat de NH_4Cl y NH_4OH acuoso (1 ml) y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se recogieron, se secaron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido Biotage (CH/AcOEt 8:2) par dar el compuesto del epígrafe (720 mg) como una espuma blanca.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0,52 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=470 $[M+Na]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el producto intermedio **32**, se obtuvieron los productos intermedios **33, 34, 35, 36, 37.**

Producto Intermedio 33

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de 4-bromo-2-fluoro-1-(metiloxi)benceno (6 g) y usando 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (4 g), se obtuvieron 700 mg del compuesto del epígrafe.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0,41 (detección con ninhidrina).

MS (ES/-): m/z=450 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 34

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Al añadir solución 0,5M de bromuro de (3-fluoro-4-metilfenil)magnesio en THF (24,6 ml) y partir de 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2 g), se obtuvie-

ron 3,12 g del compuesto del epígrafe como una espuma amarilla sin purificación cromatográfica.

MS (ES/-): m/z=434 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 35

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Al añadir solución 0,5M de bromuro de [4-(metiloxi)fenil]magnesio en THF (6 ml) y partir de 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg), se obtuvieron 770 mg del compuesto del epígrafe sin purificación cromatográfica.

MS (ES/-): m/z=432 $[M-H]^-$.

Producto intermedio 36

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,98 g) y usando 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g), se obtuvieron 2 g del compuesto del epígrafe sin purificación cromatográfica.

HPLC (manejo sencillo): t_R= 5,02 min.

Producto Intermedio 37

4-(1-benzofuran-5-il)-4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de 5-bromo-1-benzofurano (824 mg) y usando 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g), se obtuvieron 940 mg del compuesto del epígrafe sin purificación cromatográfica.

HPLC (manejo sencillo): t_R= 5,023min.

Producto Intermedio 38

4-(3-cianofenil)-4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución 1,0M de 2-bromopropano en THF (4,7 ml) en THF anhidro (30 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de

virutas de magnesio (1,46 g) y en THF anhidro (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a reflujo durante 45 min, a continuación se dejó enfriar hasta ta y se añadió gota a gota a una mezcla de 3-yodobenzonitrilo (2,11 g) en THF seco (20 ml) previamente enfriada a -40°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h bajo estas condiciones, una porción (6,5 ml) de la solución se añadió gota a gota sobre (2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (700 mg) y yoduro de cobre (123 mg) en THF anhidro (10 ml) previamente enfriado hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó a 23°C durante 1,5 h. La mezcla se trató con solución acuosa sat de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se recogieron, se secaron y se concentraron bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (1,9 g) como una espuma blanca.

MS (ES/-): m/z=427 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 39

Ácido (4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]-carbonil}-4-piperidinil)acético

Una mezcla de producto intermedio **32** (620 mg) en 3-pentanona (80 ml) y agua (40 ml) se calentó hasta 102°C durante 72 horas. La solución se dejó enfriar hasta ta y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó hasta pH = 3 y se extrajo con AcOEt (2 x 100 ml).

Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío para dar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido Biotage (elución con CH:AcOEt = 9:1 a 1:1) para dar el compuesto del epígrafe (310 mg) como un aceite amarillo.

T.l.c.: CH:AcOEt=1:1, Rf=0,25 (detección con ninhidrina).

MS (ES/-): m/z=362 $[M-H]^-$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el producto intermedio **39**, se obtuvieron los productos intermedios **40** y **41**.

Producto Intermedio 40

Ácido {1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acético

Partiendo del producto intermedio **33** (800 mg), se obtuvieron 620 mg del compuesto del epígrafe.

T.l.c.: CH:AcOEt=1:1, Rf=0,13 (detección con ninhidrina).

MS (ES/-): m/z=366 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 41

Ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-4-piperidinil]acético

Partiendo del producto intermedio **34** (3,12 g), se obtuvieron 1,78 g del compuesto del epígrafe.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0,13 (detección con ninhidrina).

NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) 7,16 (t, 1H); 7,02-6,96 (m, 2H); 3,67 (dt, 2H); 3,17 (ta, 2H);2,59 (s, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,23 (dt, 2H); 1,91 (t, 2H); 1,46 (s, 9H).

Producto Intermedio 42

Ácido {1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-[4-(metiloxi)-fenil]-4-piperidinil)acético

Una mezcla del producto intermedio **35** (600 mg) en 3-pentanona (6 ml) y agua (2 ml) se procesó mediante irradiación de microondas a 150°C durante 12 min (2 ciclos). La solución se dejó enfriar hasta ta, la fase orgánica se separó y se evaporó bajo vacío. El producto en bruto se disolvió a continuación en una mezcla de $CH:Et_2O$=1:1 y se añadió NaOH 1,0 M acuoso; la fase acuosa se separó y se lavó de nuevo con $CH:Et_2O$=1:1. A continuación, se acidificó hasta pH=5 y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (262 mg) como un aceite marrón amarillento.

MS (ES/-): m/z=348 $[M-H]^-$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el producto intermedio **42**, se obtuvieron los productos intermedios **43, 44, 45.**

Producto Intermedio 43

Ácido (4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)acético

Partiendo del producto intermedio **36** (2 g), se obtuvieron 630 mg del compuesto del epígrafe como una espuma amarilla.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,17 (d, 1H); 7,06 (dt, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,57 (m, 2H); 3,67 (dt, 2H); 3,21 (m, 2H);3,16 (ba, 2H); 2,57 (s, 2H); 2,25 (ba, 2H); 1,89 (m, 2H); 1,46 (s, 9H).

Producto Intermedio 44

Ácido (4-(1-benzofuran-5-il)-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]-carbonil}-4-piperidinil)acético

Partiendo del producto intermedio **37** (940 mg), se obtuvieron 170 mg del compuesto del epígrafe como una espuma marrón amarillenta.

MS (ES/-): m/z=358 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 45

Ácido (4-(3-cianofenil)-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)acético

Partiendo del producto intermedio **38** (1,9 mg), se obtuvieron 263 mg del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,64 (d, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,57 (dt, 1H); 7,5 (t, 1H); 3,64 (ma, 2H); 3,26 (tm, 2H); 2,67 (s, 2H); 2,24 (dm, 2H); 1,99 (tm, 2H); 1,47 (s, 9H).

Producto Intermedio 46

2-etenil-4-oxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-piridinocarboxilato de fenilmetilo

Se disolvió 4-(metiloxi)piridina (4,52 g) en THF seco (100 ml) a ta bajo una atmósfera de nitrógeno; y se añadió gota a gota una solución de clorurocarbonato de fenilmetilo (6,4 ml) en THF seco (75 ml). A continuación, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió solución 1,0M de bromuro de vinilmagnesio en THF (50 ml). Después de agitar durante 2 h, se añadió HCl acuoso al 10% y la mezcla se dejó calentar hasta ta. La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación la fase orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat, con salmuera, se secó y se concentró bajo vacío para dar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo

rápido Biotage (elución con CH:AcOEt=75:25) para proporcionar el compuesto del epígrafe (8,7 g) como un aceite amarillo claro.

MS (ES/+): m/z=258 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 47

2-etenil-4-oxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-piridinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió metóxido sódico (1,71 g) a una solución del producto intermedio **46** (5,3 g) en MeOH (100 ml), a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se dejó calentar hasta ta. Después de agitar durante 1 h, se retiró MeOH mediante evaporación y el residuo se disolvió en CH_3CN (100 ml); se añadieron carbonato de di-t-butilo (7,0 g) y dimetilaminopiridina (4,18 g). La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se retiró CH_3CN mediante evaporación y se añadió AcOEt (400 ml), se lavó con agua, con salmuera, se secó y se concentró bajo vacío para dar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido Biotage (elución con CH:AcOEt=8:2) para proporcionar el compuesto del epígrafe (4,3 g) como un aceite amarillo.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,41 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=168 $[M-t\text{-}but+ H]^+$.

Producto Intermedio 48

2-etenil-4-oxo-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió solución 1,0M de L-selecrida en THF (2,7 ml) a una solución del producto intermedio **47** (400 mg) en THF seco (8 ml) enfriada a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar bajo estas condiciones durante 20 min, se añadieron agua (20 ml) y salmuera (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó a continuación y se concentró bajo vacío para dar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (elución con CH:AcOEt=7:3) para proporcionar el compuesto del epígrafe (273 mg) como un aceite amarillo.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,47 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=170 $[M-t\text{-}but +H]^+$.

Producto Intermedio 49

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadieron acetato amónico (1,4 g) y 2-metil-4-oxo-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (19 g) a una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (12,8 g) en MeOH (190 ml). La solución se agitó a ta durante 36 h, a continuación se retiró MeOH mediante evaporación bajo vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (29,6 g) como un sólido amarillo claro.

T.l.c.: CH:AcOEt=7:3, Rf=0,22 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=362 $[M+Na]^+$.

MS (ES/-): m/z=338 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 50

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)-2-etenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-etenil-4-oxo-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,22 g), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (770 mg) y acetato amónico (74 mg) en tolueno anhidro (3 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a ta y a continuación la solución orgánica se secó y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,68 g) como un sólido amarillo.

MS (ES/-): m/z=350 $[M-H]^-$.

HPLC (manejo sencillo): t_R= 5,48 min.

Producto Intermedio 51 y 52

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Producto Intermedio 51 - *isómero anti*)

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Producto Intermedio 52 - *isómero sin*)

Una solución 1M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en THF (6,5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla del producto intermedio **49** (4,5 g) y yoduro de cobre (750 mg) en THF anhidro (45 ml) previamente enfriada hasta 0°C bajo una atmós-

fera de nitrógeno. La mezcla se agitó bajo estas condiciones durante 15 min y a continuación se dejó calentar hasta ta y se agitó a 23°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se trató con NH_4Cl acuoso sat (49 ml) y NH_4OH acuoso (10 ml); se retiró THF mediante evaporación y la fase orgánica se extrajo con AcOEt (30 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se recogieron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt 9:1 a 7:3) para dar los compuestos del epígrafe **51** (925 mg) como un aceite amarillo y **52** (1,89 g) como un sólido amarillo que se caracterizaban como sigue:

Producto Intermedio 51:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 6,08 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,24 (dt, 2H); 6,99 (t, 2H); 3,91 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,65 (s, 1H); 3,2 (m, 1H); 2,25-2,50 (m, 4H); 1,55 (s, 3H); 1,29 (s, 9H); 1,23 (d, 3H); 1,01 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=434 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 52:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 6,23 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,33 (dt, 2H); 7,06 (t, 2H); 4,42 (m, 1H); 4,01 (dt, 1H); 3,25 (s, 1H); 2,96 (dm, 1H); 2,88 (t, 1H): 2,79 (dt, 1H); 2,25 (dt, 1H); 1,95 (td, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,44 (s, 9H); 0,97 (s, 3H); 0,63 (d, 3H).

MS (ES/-): m/z=434 $[M-H]^-$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para los productos intermedios **51** y **52**, se obtuvieron los productos intermedios **53**, **54** y **55**, **56**.

Producto Intermedio 53 y 54

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Producto Intermedio 53 - *isómero anti*)

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Producto Intermedio 54- *isómero sin*)

Partiendo de solución 1,0M de bromuro de fenilmagnesio

en THF (26,5 ml) y usando el producto intermedio **49** (4,5 g), se obtuvieron 610 mg del compuesto del epígrafe **53** y 495 mg del compuesto del epígrafe **54**, caracterizados como sigue:

Producto Intermedio 53:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 6,05 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,20-7,32 (m, 5H); 3,88 (m, 2H); 3,67 (s, 1H); 3,23 (m, 1H); 2,30-2,50 (m, 4H); 1,52 (s, 3H); 1,28 (s, 9H); 1,25 (d, 3H); 0,85 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=416 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 54:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 6,18 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,20-7,32 (m, 5H); 4,38 (m, 1H); 3,97 (dt, 1H); 3,2 (s, 1H); 2,95 (dm, 1H); 2,87 (t, 1H); 2,8 (dt,1H); 2,21 (dt, 1H); 1,91 (td, 1H); 1,46 (s, 3H); 1,4 (s, 9H); 0,77 (s, 3H); 0,58 (d, 3H).

MS (ES/-): m/z=416 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 55 y 56

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-etenil-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Producto Intermedio 55 - *isómero anti*)

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-etenil-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Producto Intermedio 56 - *isómero sin*)

Partiendo de solución 1,0M de bromuro de fenilmagnesio en THF (2,2 ml) y usando el producto intermedio **50** (260 mg) se obtuvieron 60 mg del compuesto del epígrafe **55** y 8 mg del compuesto del epígrafe **56**, caracterizados como sigue:

Producto Intermedio 55:

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,27 (dt, 2H); 6,98 (t, 2H); 6,14 (dad, 1H); 5,17 (dt, 1H); 5,04 (dt, 1H); 4,9 (m, 1H); 4,21 (s, 1H); 4,15 (dt, 1H); 3,32 (dt, 1H); 3,24 (tt, 1H); 2,88 (dq, 1H); 1,94 (dt, 1H); 1,74 (td, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,41 (s, 9H); 0,94 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=446 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 56:

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,27 (dt, 2H); 6,98 (t, 2H); 5,14 (dad,

1H); 4,8 (ma, 2H); 4,68 (dt, 2H); 4,06 (m, 1H); 3,25 (s, 1H); 2,97 (m, 3H); 2,31 (dt, 1H); 1,94 (tt, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,41 (s, 9H); 0,95 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=446 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 57 y 58

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Producto Intermedio 57 - *isómero anti*)

4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Producto Intermedio 58 - *isómero sin*)

Una solución de 1-bromo-4-(metiloxi)benceno (4,4 ml) en THF anhidro (30 ml) se añadió gota a gota lentamente a una suspensión de virutas de magnesio (1,16 g) en THF seco (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a reflujo durante 30 min, a continuación se dejó enfriar hasta ta y se añadió gota a gota a una mezcla del producto intermedio **49** (4,5 g) y yoduro de cobre (757 mg) en THF anhidro (40 ml) previamente enfriada hasta 0°C bajo un atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó a 23°C durante 2 h. La mezcla se trató con NH_4Cl acuoso sat y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se recogieron, se secaron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH:AcOEt 9:1 a 6:4) para dar los compuestos del epígrafe **57** (1 g) y **58** (1,5 g), caracterizados como sigue:

Producto Intermedio 57:

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,23 (detección con ninhidrina).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,2 (d, 2H); 6,9 (d, 2H); 3,94-3,9 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,68 (s, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,46 (m, 2H); 2,39 (m, 2H); 1,58 (s, 3H); 1,34 (m, 12H); 0,95 (s, 3H).

MS (ES/-): m/z=446 $[M-H]^-$.

Producto Intermedio 58:

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,31 (detección con ninhidrina).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,25 (d, 2H); 6,9 (d, 2H); 4,45 (t, 1H); 4,0 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,23 (s, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,9

(m, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 0,91 (s, 3H); 0,67 (d, 3H).

MS (ES/-): m/z=446 $[M-H]^-$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para los productos intermedios **57** y **58**, se obtuvieron los productos intermedios **59** y **60**.

Producto Intermedio 59 y 60

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Producto Intermedio 59 - *isómero anti*)

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Producto Intermedio 60 - *isómero sin*)

Partiendo de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano (7 g) y usando el producto intermedio **49** (4,5 g), se obtuvieron 710 mg del compuesto del epígrafe **59** y 530 mg del compuesto del epígrafe **60**, caracterizados como sigue:

Producto Intermedio 59:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 5,87 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,33 (dt, 1H); 7,07 (t, 1H); 7,0 (td, 1H); 4,48 (s, 1H); 3,99-3,81 (m, 4H); 2,72-2,53 (m, 4H); 2,46 (s, 3H); 1,86-1,74 (m, 2H); 1,36 (s, 9H); 0,94 (t, 3H).

Producto Intermedio 60:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 6,02 min.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,33 (dt, 1H); 7,07 (t, 1H); 7,0 (td, 1H); 4,48 (s, 1H); 3,99-3,81 (m, 4H); 2,72-2,53 (m, 4H); 2,46 (s, 3H); 1,86-1,74 (m, 2H); 1,36 (s, 9H); 0,94 (t, 3H).

Producto Intermedio 61

Ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-2-metil-4-piperidinil]acético (*isómero sin*)

Una mezcla del producto intermedio **52** (1,89 g) en 3-pentanona (12 ml) y agua (4 ml) se procesó mediante irradiación de microondas a 140°C (2 ciclos de 12 min y 1 ciclo de 10 min). La solución se dejó enfriar hasta ta, la fase orgánica se separó y se evaporó bajo vacío.

El producto en bruto se disolvió a continuación en una

mezcla de CH:Et_2O=1:1 (30 ml) y se añadió NaOH 1,0 M acuoso (30 ml); a continuación se acidificó hasta pH=5 y se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (875 mg) como un sólido amarillo.

T.l.c.: CH/AcOEt=1:1, Rf=0,15 (detección con ninhidrina).

MS (ES/-): m/z=350 $[M-H]^-$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,35 (dt, 2H); 7,03 (t, 2H); 4,32 (m, 1H); 3,99 (dt, 1H); 3,06 (td, 1H); 2,58 (d, 1H); 2,42 (d, 1H); 2,28 (dt, 1H); 2,07 (m, 2H); 1,77 (tm, 1H); 1,47 (s, 9H); 0,67 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el producto intermedio **61**, se obtuvieron los productos intermedios **62**, **63**, **64**, **65**.

Producto Intermedio 62

ácido (1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acético *(isómero sin)*

Partiendo del producto intermedio **54** (495 mg), se obtuvieron 380 mg del compuesto del epígrafe como una espuma amarilla mediante purificación cromatográfica eluyendo mediante AcOEt: CH=7:3.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,36 (dt, 2H); 7,31 (t, 2H); 7,22 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 3,97 (dt, 1H); 3,08 (td, 1H); 2,67 (dm, 1H); 2,59 (d, 1H); 2,42 (d, 1H); 2,32 (dt, 1H); 2,04 (dt, 1H); 1,76 (td, 1H); 1,44 (s, 9H); 0,64 (d, 3H).

Producto Intermedio 63

ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-etenil-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético *(isómero sin)*

Partiendo del producto intermedio **56** (54 mg), se obtuvieron 30 mg del compuesto del epígrafe como una espuma amarilla mediante purificación cromatográfica eluyendo mediante AcOEt CH=7:3.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,26 (dt, 2H); 6,96 (t, 2H); 5,14 (m, 1H); 4,52-4,55 (m, 2H); 3,99 (ta, 1H); 3,08 (td, 1H); 2,63 (dt, 1H); 2,56 (d, 1H); 2,45 (dt, 1H); 2,41 (d, 1H); 2,08 (dt, 1H); 1,77 (td, 1H); 1,46 (dt, 1H); 1,43 (s, 9H).

Producto Intermedio 64

Ácido {1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acético *(isómero sin)*

Partiendo del producto intermedio **58** (1,5 g), se obtuvieron 500 mg del compuesto del epígrafe como una espuma amarilla.

MS (ES/-): m/z=362 $[M-H]^-$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,25 (d, 2H); 6,9 (d, 2H); 4,45 (t, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,7 (m, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,59-2,39 (dt, 2H); 2,1 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,67 (d, 3H).

Producto Intermedio 65

Ácido (4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-metil-4-piperidinil)acético *(isómero sin)*

Partiendo del producto intermedio **60** (530 mg), se obtuvieron 220 mg del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo.

MS (ES/-): m/z=374 $[M-H]^-$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,24 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 6,7 (d, 1H); 4,54 (t, 2H); 4,25 (ma, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,17 (t, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,53 (d, 1H); 2,37 (d, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,67 (d, 3H).

Producto Intermedio 66

4-{2-[[(3-cloro-1-naftalenil)metil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (100 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (146 mg) y TEA (0,123 ml) en DCM anhidro (5 ml) se agitó a ta durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto intermedio **28** (67 mg) se añadió y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, la capa orgánica se secó, se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt 2:8) para

dar el compuesto del epígrafe (140 mg) como una espuma blanca.

T.l.c.: CH/AcOEt 3:7, Rf=0,26 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=547 $[M+Na]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el producto intermedio **66**, se obtuvieron los productos intermedios **67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77.**

Producto Intermedio 67

4-{2-[[(3-ciano-1-naftalenil)metil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (61 mg) y el producto intermedio **31** (39 mg), se obtuvieron 140 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,21 (detección con ninhidrina).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,30-7,20 (m, 3H); 6,90 (t, 2H); 4,85 (s, 2H); 3,65 (d, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,65 (s, 2H); 2,35-2,20 (s + d, 5H); 2,00 (t, 2H); 1,40 (s, 9H).

Producto Intermedio 68

4-{2-[[(3-bromo-1-naftalenil)metil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (61 mg) y el producto intermedio **29** (35 mg), se obtuvieron 58 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,12 (detección con ninhidrina).

NMR ($CDCl_3$): δ 11 (ppm) 7,90-7,25 (m, 8H); 6,80 (t, 2H)); 4,85 (s, 2H); 3,6 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,60 (s, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,25-2,00 (m, 4H); 1,40 (s, 9H).

MS (ES/+): m/z=591, 593 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 69

4-{2-[[(5-bromo-1-benzofuran-7-il)metil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-

4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (100 mg) y el producto intermedio **27** (90 mg), se obtuvieron 164 mg del compuesto del epígrafe.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,19 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=581, 583 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 70

4-{2-[[1-(5-bromo-1-benzofuran-7-il)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (100 mg) y el producto intermedio **26** (82 mg), se obtuvieron 94 mg del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo.

T.l.c.: CH/AcOEt 4:6, Rf=0,72 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=595-597 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 71

4-{2-[[(5-ciano-1-benzofuran-7-il)metil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (100 mg) y el producto intermedio **21** (60 mg), se obtuvieron 133 mg del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo.

T.l.c.: CH/AcOEt 4:6, Rf=0,48 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=528 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 72

4-{2-[[1-(5-ciano-1-benzofuran-7-il)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (146 mg) y el producto intermedio **24** (95 mg), se obtuvieron 204 mg del compuesto del epígrafe como un sólido amarillento.

MS (ES/+): m/z=542 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 73

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-

4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (41 mg) y el producto intermedio **13** (28 mg), se obtuvieron 61 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,3 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=552 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 74

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-piperidinil]acético (43 mg) y el producto intermedio **13** (28 mg), se obtuvieron 65 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,3 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=566 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 75

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (40 mg) y el producto intermedio **12** (29 mg), se obtuvieron 55 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,4 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=552 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 76

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-

piperidinil]acético (40 mg) y el producto intermedio **12** (30 mg), se obtuvieron 42 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0,6 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=566 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 77

4-{2-[[(3-ciano-6-fluoro-1-naftalenil)metil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo del producto intermedio ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (63 mg) y el producto intermedio **7** (40 mg), se obtuvieron 100 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

T.l.c.: CH:AcOEt 1:1, Rf=0,39 (detección con ninhidrina).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,1 (m, 2H); 7,5 (dt, 1H); 7,4 (td, 1H); 7,25 (dt, 2H); 7,21 (s, 1H); 6,91 (t, 2H); 4,82 (s, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 2,8 (s, 3H); 2,35 (s, 2H); 2,02 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).

Producto Intermedio 78

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Se añadieron DIPEA (300 µl) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio a una solución del producto intermedio ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (155 mg) en DMF anhidra (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió el producto intermedio **16** (95 mg). La mezcla se agitó a ta durante 2 días, a continuación se diluyó con AcOEt, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat, agua y salmuera; a continuación se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt de 9:1 a 8:2) para dar el compuesto del epígrafe (196 mg) como un aceite incoloro.

MS (ES/+): m/z=547 $[M+Na]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el producto intermedio **78**, se obtuvieron los productos intermedios **79** a **115**.

Producto Intermedio 79

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo de ácido [1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acético (155 mg) y el producto intermedio **15** (95 mg), se obtuvieron 212 mg del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

MS (ES/+): m/z=547 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 80

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio ácido (4-(4-cianofenil)-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)acético (100 mg) y el producto intermedio **16** (77 mg), se obtuvieron 142 mg del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

MS (ES/+): m/z=476 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 81

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-cianofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio ácido (4-(4-cianofenil)-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)acético (48 mg) y el producto intermedio **19** (46 mg), se obtuvieron 31 mg del compuesto del epígrafe como un aceite marrón.

HPLC (manejo sencillo): t_R= 6,58 min.

Producto Intermedio 82

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[[1-(3,5-diclorofenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-1-piperidinocarboxilato de 1,1-

dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **39** (80 mg) y [1-(3,5-diclorofenil)etil]metilamina (50 mg), se obtuvieron 107 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=572 $[M+Na]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,33.

Producto Intermedio 83

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[[1-(3,5-dibromofenil)etil]-(metil)amino]-2-oxoetil}-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **39** (80 mg) y [1-(3,5-dibromofenil)etil]metilamina (71 mg), se obtuvieron 128 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=661 $[M+Na]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,3.

Producto Intermedio 84

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **41** (100 mg) y el producto intermedio **16** (58 mg), se obtuvieron 116 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=483 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 85

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **41** (100 mg) y el producto intermedio **15** (58 mg), se obtuvieron 105 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=483 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 86

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(3-cianofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **45** (113 mg) y el pro-

ducto intermedio **16** (68 mg), se obtuvieron 126 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=554 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 87

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(3-cianofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **45** (60 mg) y el producto intermedio **15** (35 mg), se obtuvieron 97 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=554 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 88

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo de ácido (1-{[(1-metiletil)oxi]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)acético (169 mg) y el producto intermedio **16** (100 mg), se obtuvieron 250 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=529 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 89

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo de ácido (1-{[(1-metiletil)oxi]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)acético (85 mg) y el producto intermedio **15** (50 mg), se obtuvieron 107 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=529 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 90

4-(1-benzofuran-5-il)-4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **44** (112 mg) y el producto intermedio **16** (70 mg), se obtuvieron 122 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=491 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 91

4-(1-benzofuran-5-il)-4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **44** (50 mg) y el producto intermedio **15** (31 mg), se obtuvieron 55 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=491 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 92

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **40** (182 mg) y el producto intermedio **12** (104 mg), se obtuvieron 276 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,45 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=582 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 93

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **40** (166 mg) y el producto intermedio **13** (95 mg), se obtuvieron 300 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,45 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=582 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 94

4-{2-[[(3-ciano-1-naftalenil)metil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Partiendo del producto intermedio **40** (166 mg) y el producto intermedio **31** (89 mg), se obtuvieron 240 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación

cromatográfica.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,28 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=568 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 95

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **42** (120 mg) y el producto intermedio **16** (63 mg), se obtuvieron 166 mg del compuesto del epígrafe.

MS (ES/+): m/z=559 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 96

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **42** (120 mg) y el producto intermedio **15** (63 mg), se obtuvieron 158 mg del compuesto del epígrafe.

MS (ES/+): m/z=481 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 97

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **43** (150 mg) y el producto intermedio **16** (92 mg), se obtuvieron 135 mg del compuesto del epígrafe.

MS (ES/+): m/z=493 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 98

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **43** (100 mg) y el producto intermedio **15** (63 mg), se obtuvieron 125 mg del compuesto del epígrafe.

MS (ES/+): m/z=571 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 99

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Isómero sin, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **62** (50 mg) y el producto intermedio **16** (34 mg), se obtuvieron 45 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,27 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=470 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 100

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Isómero sin, enantiómero de cadena 2)

Partiendo del producto intermedio **62** (50 mg) y el producto intermedio **15** (34 mg), se obtuvieron 55 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0,27 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=470 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

Producto Intermedio 101

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Isómero sin, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **61** (70 mg) y el producto intermedio **16** (40 mg), se obtuvieron 36 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=566 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 102

4-{2-[[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Isómero sin, enantiómero de cadena 2)

Partiendo del producto intermedio **61** (70 mg) y el producto intermedio **15** (40 mg), se obtuvieron 74 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=566 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 103 y 104

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-

dimetiletilo (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)
4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **61** (130 mg) y el producto intermedio **16** (76 mg), se obtuvieron 92 mg del compuesto del *epígrafe* **103** y 65 mg del compuesto del epígrafe **104** como espumas blancas.

Producto Intermedio 103:

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,35 (detección con ninhidrina).
MS (ES/+): m/z=561 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 104:

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,21 (detección con ninhidrina).
MS (ES/+): m/z=561 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 105 y 106
4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)
4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)

Partiendo del producto intermedio **61** (130 mg) y el producto intermedio **15** (76 mg), se obtuvieron 100 mg del compuesto del epígrafe **105** y 87 mg del compuesto del epígrafe **106** como espumas blancas.

Producto Intermedio 105:

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,35 (detección con ninhidrina).
MS (ES/+): m/z=561 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 106:

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0,21 (detección con ninhidrina).
MS (ES/+): m/z=561 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 107 y 108
4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)
4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-2-

metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **62** (90 mg) y el producto intermedio **16** (61 mg), se obtuvieron 48 mg del compuesto del epígrafe **107** y 38 mg del compuesto del epígrafe **108** como espumas blancas.

Producto Intermedio 107:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 7,15 min.

Producto Intermedio 108:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 7,12 min.

Producto Intermedio 109 y 110

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)

Partiendo del producto intermedio **62** (90 mg) y el producto intermedio **15** (61 mg), se obtuvieron 36 mg del compuesto del epígrafe **109** y 32 mg del compuesto del epígrafe **110** como espumas blancas.

Producto Intermedio 109:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 7,15 min.

Producto Intermedio 110:

HPLC (manejo sencillo): t_R= 7,12 min.

Producto Intermedio 111 y 112

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **64** (90 mg) y el producto intermedio **16** (51 mg), se obtuvieron 54 mg del compuesto del epígrafe **111** y 66 mg del compuesto del epígrafe **112** como espumas blancas.

Producto Intermedio 111:

MS (ES/+): m/z=495 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,33 (detección con ninhidrina).

Producto Intermedio 112:

MS (ES/+): m/z=495 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,28 (detección con ninhidrina).

Producto Intermedio 113 y 114

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **65** (100 mg) y el producto intermedio **16** (61 mg), se obtuvieron 43 mg del compuesto del epígrafe **113** y 43 mg del compuesto del epígrafe **114** como espumas blancas.

Producto Intermedio 113:

MS (ES/+): m/z=507 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,32 (detección con ninhidrina).

Producto Intermedio 114:

MS (ES/+): m/z= 507 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,27 (detección con ninhidrina).

Producto Intermedio 115

4-(2-{[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}-2-oxoetil)-2-etenil-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **63** (28 mg) y el producto intermedio **16** (8 mg), se obtuvieron 43 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=495 $[M-t\text{-}but+H]^+$.

HPLC (manejo sencillo): t_R=7,14

Producto Intermedio 116

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

El producto intermedio **78** (196 mg) se disolvió en DMF seca (5 ml) y, bajo una atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se añadió dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (30 mg). La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó bajo estas condiciones durante 20 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (0,13 ml) y la solución se agitó durante 2 h. Se añadieron agua y AcOEt; la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (elución con CH:AcOEt de 9:1 a 8:2) para proporcionar el compuesto de epígrafe (137 mg) como espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 561 $[M+Na]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el producto intermedio **116**, se prepararon los productos intermedios de **117** a **141**.

Producto Intermedio 117

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **79** (212 mg), se obtuvieron 170 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 561 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 118

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(4-cianofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1,-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **80** (142 mg), se obtuvieron 184 mg del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z= 568 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 119

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **84** (116 mg), se obtuvieron 93 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 575 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 120

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2

Partiendo del producto intermedio **85** (105 mg), se obtuvieron 91 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 575 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 121

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(3-cianofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **86** (126 mg), se obtuvieron 80 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 568 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 122

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(3-cianofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **87** (97 mg), se obtuvieron 33 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 568 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 123

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **88** (250 mg), se obtuvieron 127 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 543 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 124

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **89** (107 mg), se obtuvieron 71 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 543 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 125

4-(1-benzofuran-5-il)-4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **90** (122 mg), se obtuvieron 108 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 583 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 126

4-(1-benzofuran-5-il)-4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **91** (55 mg), se obtuvieron 51 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 583 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 127

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **95** (166 mg), se obtuvieron 47 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 573 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 128

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **96** (158 mg), se obtuvieron 57 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 573 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 129

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **97** (135 mg), se obtuvieron 88 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 507 $[M-t\text{-but}+H]^+$.

Producto Intermedio 130

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **98** (125 mg), se obtuvieron 118 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 507 $[M-t\text{-but}+H]^+$.

Producto Intermedio 131

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **107** (46 mg), se obtuvieron 47 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

HPLC (manejo sencillo): t_R= 7,71 min.

Producto Intermedio 132

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-

2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **108** (36 mg), se obtuvieron 37 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

HPLC (manejo sencillo): t_R= 7,68 min.

Producto Intermedio 133

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)

Partiendo del producto intermedio **109** (48 mg), se obtuvieron 42 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

HPLC (manejo sencillo): t_R= 7,70 min.

Producto Intermedio 134

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-2-metil-4-fenil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)

Partiendo del producto intermedio **110** (48 mg), se obtuvieron 39 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

HPLC (manejo sencillo): t_R= 7,68 min.

Producto Intermedio 135

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **111** (54 mg), se obtuvieron 48 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 565 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 136

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **112** (66 mg), se obtuvieron 54 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 565 $[M+H]^+$.

Producto Intermedio 137

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **113** (43 mg), se obtuvieron 43 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z= 599 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 138

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metil-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **114** (43 mg), se obtuvieron 43 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z= 599 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 139

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-2-etenil-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **115** (8,5 mg), se obtuvieron 8,5 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=509 $[M-t\text{-but}+H]^+$.

HPLC (manejo sencillo) t_R= 7,7

Producto Intermedio 140

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 1)

Se añadieron DIPEA (290 µl) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (239 mg) a una solución del producto intermedio **40** (249 mg) en DMF anhidra (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió el producto intermedio **16** (140 mg). La mezcla se agitó a ta durante la noche, a continuación se diluyó con AcOEt, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat, agua y salmuera; a continuación se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto [T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,50 (detección con ninhidrina)]. Ese producto intermedio se disolvió en DMF seca (4 ml) y, bajo una atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se añadió dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (53 mg). La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó bajo estas condiciones durante 20 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (0,41 ml) y la solución se agitó durante 2 h a 50°C. Se añadieron agua y AcOEt; la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (396 mg) como una espuma blanca sin purificación adicional.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,62 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z= 591 $[M+Na]^+$.

Producto Intermedio 141

4-{2-[[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil](metil)amino]-2-oxoetil}-4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Enantiómero 2)

Se añadieron DIPEA (290 µl) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (239 mg) a una solución del producto intermedio **40** (249 mg) en DMF anhidra (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió el producto intermedio **15** (140 mg). La mezcla se agitó a ta durante la noche, a continuación se diluyó con AcOEt, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat, agua y salmuera; a continuación se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto [T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,50 (de-

tección con ninhidrina)]. Ese producto intermedio se disolvió en DMF seca (5 ml) y, bajo una atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se añadió dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (53 mg). La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó bajo estas condiciones durante 20 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (0,41 ml) y la solución se agitó durante 2 h a 50°C. Se añadieron agua y AcOEt; la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (372 mg) como una espuma blanca sin purificación adicional.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0,62 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z= 591 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 1

***N*-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Se añadió TFA (1,5 ml) a una solución del producto intermedio **66** (140 mg) en DCM anhidro (6 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 h antes de concentrarse a vacío a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, lavado con MeOH, eluido con NH_3 0,25 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del disolvente daba el compuesto del epígrafe (90 mg) como una espuma blanca.

T.l.c : DCM/MeOH 75:25, Rf=0,25 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

***N*-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Una solución de formaldehído en agua (37% p/p, 50 µl) se añadió a una solución agitada del Ejemplo **1** (80 mg) en CH_3CN (6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a ta. Después de 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (50 g). La mezcla se agitó durante 2 h más y a continuación se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso sat (5 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron a vacío y el residuo se purificó en un cartucho SCX (car-

gado con DCM, lavado con MeOH, eluido con NH_3 0,25 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del disolvente daba el compuesto del epígrafe (70 mg) como una espuma blanca.

T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf=0,4 (detección con ninhidrina).

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 7,96-7,90 (m, 2H); 7,95 (s,1H); 7,60-7,47 (m, 2H); 7,32 (dt, 2H); 7,08 (s, 1H); 6,92 (t, 2H); 4,75 (s, 2H); 2,70-2,01 (m, 16H).

MS (ES/+): m/z=440 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **3**.

Ejemplo 3

***N*-[(3-Ciano-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del producto intermedio **67** (81 mg), se obtuvieron 50 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

NMR ($CDCl_3$): δ 11 (ppm) 8,18 (m, 1H); 8,1-7,9 (m, 2H); 7,7-7,5 (m, 2H); 7,3-6,8 (m, 5H); 4,86 (s, 2H); 3,99 (t, 2H); 3,5-2,0 (m, 11H).

MS (ES/+): m/z=416 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **4**.

Ejemplo 4

***N*-[(3-ciano-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del Ejemplo **3** (45 mg), se obtuvieron 40 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0,11 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z=430 $[M+H]^+$.

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 8,50 (s, 1H); 8,15-8,00 (m, 2H); 7,75-7,70 (m, 2H); 7,40-7,25 (s+dd, 3H); 7,00-6,85 (t, 2H); 4,80 (s, 2H); 2,70 (s, 2H); 2,50-2,40 (m+s, 7H); 2,20-2,00 (m+s, 7H).

Ejemplo 5

Hidrocloruro de *N*-[(3-ciano-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida

El ejemplo **4** (37 mg) se disolvió en Et_2O (2,0 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con solución 1M de HCl en Et_2O (1,0 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, a continuación se concentró a vacío y el residuo se trituró con pentano para dar el compuesto del epígrafe (35,0 m g) como un sólido blanco.

NMR (d_6-DMSO): δ 12 (ppm) 9,8-9,6 (a, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,1-7,6 (m, 4H); 7,50-7,25 (m, 3H); 7,00 (m, 2H); 4,76 (s, 2H); 3,4-2,4 (m, 14H); 2,1-1,8 (m, 2H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **6**.

Ejemplo 6

***N*-[(3-Bromo-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del producto intermedio **68** (58 mg), se obtuvieron 30 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c.: DCM/MeOH 7:3, Rf=0,12.

NMR (d_6-DMSO):δ 11 (ppm) 8,08 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,53-7,47 (m, 2H); 7,28 (dt, 2H); 7,23 (d, 1H); 6,89 (t, 2H); 4,73 (s, 2H); 2,68 (s, 2H); 2,8-1,8 (m, 8H); 2,42 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z = 469, 471 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **7**.

Ejemplo 7

***N*-[(3-Bromo-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del ejemplo **6** (27 mg), se obtuvieron 19 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

T.l.c. DCM/MeOH 7:3, Rf=0,25.

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 8,08 (s, 1H); 7,92-7,88 (m, 2H); 7,53-7,46 (m, 2H); 7,29-6,85 (m, 5H); 4,72 (s, 2H); 2,7-1,9 (m, 16H).

MS (ES/+): m/z=483, 485 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener

el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **8**.

Ejemplo 8

***N*-[(5-bromo-1-benzofuran-7-il)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del producto intermedio **69** (164 mg), se obtuvieron 62 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 8,02 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,38-7,31 (dt, 2H); 7,00-6,98 (m, 2H); 6,96 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 6-5 (vsa, 1H); 4,56 (s, 2H); 2,93 (m, 2H); 2,72 (s, 2H); 2,66 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 2,2-1,9 (m, 4H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **9**.

Ejemplo 9

***N*-[(5-bromo-1-benzofuran-7-il)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del ejemplo **8** (57 mg), se obtuvieron 45 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

NMR (d_6-DMSO): δ 11 (ppm) 8,00 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,35-7,25 (m, 2H); 7,1-6,9 (m, 4H); 6,96 (d, 1H); 4,54 (s, 2H); 2,60 (2d, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,6-2,0 (m, 8H); 2,07 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z=473, 475 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **10**.

Ejemplo 10

***N*-[1-(5-bromo-1-benzofuran-7-il)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del producto intermedio **70** (93 mg), se obtuvieron 71 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,6 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,1 (s, 1H); 6,8 (t, 2H); 6,7 (s, 1H); 6,2 (q, 1H); 2,9 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,6 (s, 2H); 2,5-2,0 (m, 4H); 2,1 (s, 3H); 1,3 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=473, 475 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener

el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **11**.

Ejemplo 11

***N*-[1-(5-bromo-1-benzofuran-7-il)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del ejemplo **10** (50 mg), se obtuvieron 32 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=487-489 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,6 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,1 (s, 1H); 6,8 (t, 2H); 6,7 (s, 1H); 6,2 (q, 1H); 2,7-2,0 (m, 8H); 2,7 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,1 (s, 2H); 1,3 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **12**.

Ejemplo 12

***N*-[(5-ciano-1-benzofuran-7-il)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del producto intermedio **71** (93 mg), se obtuvieron 71 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,8 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,3-7,1 (m, 3H); 6,8 (m, 2H); 4,6 (s, 2H); 3,0 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,6 (s, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,3 (m, 2H); 2,1 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z=406 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **13**.

Ejemplo 13

***N*-[(5-ciano-1-benzofuran-7-il)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del ejemplo **12** (66 mg), se obtuvieron 45 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=420 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,8 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,3-7,1 (m, 3H); 6,8 (m, 2H); 4,6 (s, 2H); 3,0 - 2,0 (m, 8H); 2,7 (s, 3H); 2,4 (s, 2H); 2,2 (s, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **14**.

Ejemplo 14

N-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **75** (55 mg), se obtuvieron 24 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=430 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **15**.

Ejemplo 15

N-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del ejemplo **14** (24 mg), se obtuvieron 11 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **5**, se preparó el ejemplo **16**.

Ejemplo 16

Hidrocloruro de N-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del ejemplo **15** (155 mg), se obtuvieron 136 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 9,69 (sa, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,82 (sa, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,7 (t, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,4-6,9 (m, 4H); 6,31 (q, 1H); 2,9-2,0 (m, 16H); 1,33 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **17**.

Ejemplo 17

N-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **76** (42 mg), se obtuvieron 14 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener

el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **18**.

Ejemplo 18

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **17** (14 mg), se obtuvieron 11 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **5**, se preparó el ejemplo **19**.

Ejemplo 19

Hidrocloruro de *N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del ejemplo **18** (11 mg), se obtuvieron 10 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 9,69 (sa, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,82 (sa, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,7 (t, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,4-6,9 (m, 3H); 6,31 (q, 1H); 2,9-2,0 (m, 19H); 1,33 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=458 $[M-HCl+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **20**.

Ejemplo 20

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **73** (61 mg), se obtuvieron 47 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=430 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **21**.

Ejemplo 21

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **20** (47 mg), se obtuvieron 41 mg

del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): *m/z*=444 $[M+H]^+$.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8,55 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,7 (t, 1H); 7,64 (t, 1H); 7,35 (dt, 2H); 6,95 (t, 2H); 6,31 (q, 1H); 2,63 (d, 1H); 2,56 (d, 1H); 2,46 (ma, 2H); 2,25-2,0 (ma, 6H); 2,10 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,32 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **22**.

Ejemplo 22

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **74** (65 mg), se obtuvieron 52 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **23**.

Ejemplo 23

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **22** (52 mg), se obtuvieron 38 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8,55 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,64 (t, 1H); 7,20 (dt, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,89 (t, 1H); 6,31 (q, 1H); 2..62 (d, 1H); 2,52 (d, 1H); 2,45 (ma, 2H); 2,5-2,0 (ma, 6H); 2,10 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,31 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **24**.

Ejemplo 24

***N*-[1-(5-ciano-1-benzofuran-7-il)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del producto intermedio **72** (200 mg), se obtu-

vieron 22 mg del compuesto del epígrafe como un aceite amarillento.

MS (ES/+): m/z=420 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,86 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,25 (m, 2H); 6,89 (t, 2H); 6,82 (s, 1H); 6,23 (q, 1H); 2,59 (s, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,2-2,0 (ma, 8H); 1,39 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **25**.

Ejemplo 25

***N*-[1-(5-ciano-1-benzofuran-7-il)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del ejemplo **24** (137 mg), se obtuvieron 118 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,86 (s, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,26 (dt, 2H); 6,88 (t, 2H); 6,82 (d, 1H); 6,23 (q, 1H); 2,59 (s, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,65-2,0 (ma, 8H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **26**.

Ejemplo 26

***N*-[(3-ciano-6-fluoro-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del producto intermedio **77** (100 mg), se obtuvieron 75 mg del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z=434 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,11 (dt, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,51 (dt, 1H); 7,39 (dad, 1H); 7,27 (dt, 2H); 7,21 (s, 1H); 6,9 (t, 2H); 4,81 (s, 2H); 2,67 (s, 2H); 2,64-2,52 (ma, 2H); 3,43-2,07 (ma, 6H); 2,34 (s, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **27**.

Ejemplo 27

***N*-[(3-ciano-6-fluoro-1-naftalenil)metil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida**

Partiendo del ejemplo **26** (71 mg), se obtuvieron 52 mg

del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo.

MS (ES/+): m/z=448 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,11 (dt, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,51 (dt, 1H); 7,39 (dad, 1H); 7,27 (dt, 2H); 7,21 (s, 1H); 6,9 (t, 2H); 4,81 (s, 2H); 2,67 (s, 2H); 2,64-2,52 (ma, 2H); 3,43-2,07 (ma, 6H); 2,34 (s, 3H); 2,23 (s, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **28**.

Ejemplo 28

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **78** (61 mg), se obtuvieron 39 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=425 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,96 (m, 1H); 7,78 (m 1H); 7,77 (d, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,17 (dt, 2H); 7,13 (d, 1H); 6,89 (t, 2H); 5,68 (m, 1H); 4,91 (d, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 2,43 (2d, 2H); 2,5-2,0 (ma, 4H); 1,33 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **29**.

Ejemplo 29

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]acetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **28** (27 mg), se obtuvieron 23 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=439 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,94 (m, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,14 (dt, 2H); 7,08 (d, 1H); 6,83 (t, 2H); 5,64 (m, 1H); 4,77 (d, 1H); 2,7-2,5 (ma, 2H); 2,4 (2d, 2H); 2,5-2,0 (ma, 6H); 2,23 (s, 3H); 1,27 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **30**.

Ejemplo 30

N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]acetamida (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **79** (60 mg), se obtuvieron 34 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=425 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,96 (m, 1H); 7,78 (m 1H); 7,77 (d, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,17 (dt, 2H); 7,13 (d, 1H); 6,89 (t, 2H); 5,68 (m, 1H); 4,91 (d, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 2,43 (2d, 2H); 2,5-2,0 (ma, 4H); 1,33 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **31**.

Ejemplo 31

N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]acetamida (Enantiómero 2)

Partiendo del ejemplo **30** (22 mg), se obtuvieron 21 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=439 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,94 (m, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,14 (dd, 2H); 7,08 (d, 1H); 6,83 (t, 2H); 5,64 (m, 1H); 4,77 (d, 1H); 2,7-2,5 (ma, 2H); 2,4 (2d, 2H); 2,5-2,0 (ma, 6H); 2,23 (s, 3H); 1,27 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **32**.

Ejemplo 32

2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-piperidinil]-N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **82** (107 mg), se obtuvieron 85 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **33**.

Ejemplo 33

2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del ejemplo **32** (85 mg), se obtuvieron 60 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=463 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,21 (s, 1H); 6,98 (s, 2H); 6,83-6,73 (m, 3H); 5,95-5,80 (s+q, 2/1H); 2,7-2,0 (m, 8H); 2,58 (s, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 1,24 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **34**.

Ejemplo 34

2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-piperidinil]-*N*-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **83** (128 mg), se obtuvieron 106 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z=539 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **35**.

Ejemplo 35

2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del ejemplo **34** (96 mg), se obtuvieron 79 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=553 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,5 (s, 1H); 7,2 (s, 2H); 6,8-6,7 (m, 3H); 5,9-5,8 (s+q, 2/1H); 2,7-2,0 (m, 8H); 2,6 (s, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 1,2 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **36**.

Ejemplo 36

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)-**

fenil]-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **92** (276 mg), se obtuvieron 193 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,88 (m, 2H); 7,59 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,00 (m, 2H); 6,75 (t, 1H); 6,48 (q, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 2,54 (s, 2H); 2,6-2,35 (ma, 2H); 2,25-2,05 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **37**.

Ejemplo 37

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **36** (164 mg), se obtuvieron 88 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=474 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,01 (m, 2H); 6,71 (t, 1H); 6,51 (q, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,7-2,5 (ma, 2H); 2,53 (s, 2H); 2,5-2,0 (ma, 6H); 2,22 (s, 3H); 1,94 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **38**.

Ejemplo 38

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)-fenil]-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **93** (300 mg), se obtuvieron 182 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,88 (m, 2H); 7,59 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,00 (m, 2H); 6,75 (t, 1H); 6,48 (q, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 2,54 (s, 2H); 2,6-2,35

(ma, 2H); 2,25-2,05 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **39**.

Ejemplo 39

_N_-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-4-piperidinil}-_N_-metilacetamida (Enantiómero 2)

Partiendo del ejemplo **38** (152 mg), se obtuvieron 133 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=474 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,01 (m, 2H); 6,71 (t, 1H); 6,51 (q, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,7-2,5 (ma, 2H); 2,53 (s, 2H); 2,5-2,0 (ma, 6H); 2,22 (s, 3H); 1,94 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **40**.

Ejemplo 40

_N_-[(3-ciano-1-naftalenil)metil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}-_N_-metilacetamida

Partiendo del producto intermedio **93** (240 mg), se obtuvieron 164 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=446 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 8,1-8,0 (ma, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,63 (m, 2H); 7,24 (s, 1H); 6,98 (m, 2H); 6,79 (t, 1H); 4,85 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,2 (ma, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,66 (s, 2H); 2,6-2,1 (ma, 4H); 2,39 (s, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **41**.

Ejemplo 41

_N_-[(3-ciano-1-naftalenil)metil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-4-piperidinil}-_N_-metilacetamida

Partiendo del ejemplo **40** (132 mg), se obtuvieron 111 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de

la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,1-6,95 (m, 2H); 6,74 (t, 1H); 4,85 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,64 (s, 2H); 2,6 (ma, 2H); 2,5-2,0 (ma, 6H); 2,34 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **42**.

Ejemplo 42

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)-fenil]-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **140** (396 mg), se obtuvieron 230 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=469 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **43**.

Ejemplo 43

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **42** (195 mg), se obtuvieron 180 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=483 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,9 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,03 (dt, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,64 (t, 1H); 6,50 (q, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,7-2,5 (ma, 2H); 2,53 (s, 2H); 2,5-2,0 (ma, 6H); 2,22 (s, 3H); 1,92 (s, 3H); 1,35 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **44**.

Ejemplo 44

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)-**

fenil]-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **141** (372 mg), se obtuvieron 226 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=469 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,85 (d, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,03 (dt, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,66 (t, 1H); 6,48 (q, 1H); 3,80 (s, 3H);3,06 (ma, 2H); 2,81 (q, 2H); 2,54 (s, 2H); 2,5-2,25 (ma, 2H); 2,25-1,95 (ma, 2H); 1,94 (s, 3H); 1,36 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **45**.

Ejemplo 45

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-{4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **44** (192 mg), se obtuvieron 176 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=7:3.

MS (ES/+): m/z=483 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,9 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,03 (dt, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,64 (t, 1H); 6,50 (q, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,7-2,5 (ma, 2H); 2,53 (s, 2H); 2,5-2,0 (ma, 6H); 2,22 (s, 3H); 1,92 (s, 3H); 1,35 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **46**.

Ejemplo 46

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-cianofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **81** (31 mg), se obtuvieron 13 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,8 (d, 1H); 7,78 (d, 2H); 7,54 (d, 2H); 7,48-7,55 (m, 3H); 7,41 (tt, 1H); 7,35 (d, 1H); 6,47 (q, 1H);

3,0 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 2,67 (s, 2H); 2,36 (ma, 2H); 2,14 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,4 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **47**.

Ejemplo 47

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-cianofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **118** (184 mg), se obtuvieron 55 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,8 (d, 1H); 7,78 (d, 2H); 7,54 (d, 2H); 7,48-7,55 (m, 3H); 7,41 (tt, 1H); 7,35 (d, 1H); 6,47 (q, 1H); 3,0 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 2,67 (s, 2H); 2,36 (ma, 2H); 2,14 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,4 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **48**.

Ejemplo 48

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-cianofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **47** (21 mg), se obtuvieron 23 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,7 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,46-7,61 (ma, 3H); 7,38-7,47 (m, 3H); 7,26 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 6,32 (q, 1H); 2,93 (ma, 2H); 2,61 (d, 1H); 2,56 (d, 1H); 2,75-2,25 (ma, 6H); 2,4 (sa, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,31 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **49**.

Ejemplo 49

2-[4-(1-benzofuran-5-il)-4-piperidinil]-*N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del producto intermedio **125** (108 mg), se obtuvieron 86 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=461 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,84 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,34 (t, 1H); 7,25 (dt, 1H); 7,24 (d, 1H); 6,63 (dt, 1H); 6,48 (q, 1H); 3,19 (ma, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,72 (dt, 1H); 2,69 (d, 1H); 2,62 (d, 1H); 2,57 (dt, 1H); 2,36 (ta, 1H); 2,24 (ta, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,28 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **50**.

Ejemplo 50

2-[4-(1-benzofuran-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del ejemplo **49** (60 mg), se obtuvieron 44 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=9:1.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,8 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,33 (t, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,46 (q, 1H); 2,97 (ma, 2H); 2,8-2,5 (ma, 2H); 2,68 (d, 1H); 2,63 (d, 1H); 2,7-2,3 (ma, 4H); 2,42 (sa, 3H); 1,82 (s, 3H);1,27 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **51**.

Ejemplo 51

2-[4-(1-benzofuran-5-il)-4-piperidinil]-*N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **126** (51 mg), se obtuvieron 35 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,84 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,34 (t, 1H); 7,25 (dt, 1H); 7,24 (d, 1H); 6,63 (dt, 1H); 6,48 (q, 1H); 3,19 (ma, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,72 (dt, 1H); 2,69 (d, 1H); 2,62 (d, 1H); 2,57 (dt, 1H); 2,36 (ta, 1H); 2,24 (ta, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,28 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener

el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **52**.

Ejemplo 52

2-[4-(1-benzofuran-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)

Partiendo del ejemplo **51** (20 mg), se obtuvieron 13 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=9:1.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,75 (s, 1H); 7,74 (d, 2H); 7,67 (d, 1H); 7,58 (sa, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,42 (dt, 1H); 7,34-7,25 (m, 2H); 7,25 (d, 1H); 6,66 (sa, 1H); 6,43 (q, 1H); 3,19 (ma, 2H); 2,79 (ma, 2H); 2,71 (d, 1H); 2,65 (d, 1H); 2,8-2,45 (ma, 4H); 2,57 (sa, 3H); 1,88 (s, 3H);1,29 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **53**.

Ejemplo 53

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, Enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **137** (43 mg), se obtuvieron 34 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=477 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,92 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,59 (d, 1H); 6,52 (q, 1H); 4,52 (m, 2H); 3,43 (ma, 1H); 3,34 (ta, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 2,78 (d, 1H); 2,75 (dm, 1H); 2,65 (d, 1H); 2,48 (dt, 1H); 1,96 (td, 1H);1,91 (s, 3H); 1,76 (ta, 1H); 1,49 (d, 3H); 1,38 (d, 3H); 1,3 (t, 1H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **54**.

Ejemplo 54

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, Enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del ejemplo **53** (24 mg), se obtuvieron 19 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=491 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,85 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,23 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,92 (dt, 1H); 6,49 (d, 1H); 6,44 (q, 1H); 4,41 (m, 2H); 3,06 (ma, 1H); 2,93 (m, 1H); 2,89 (dm, 1H); 2,81 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,74 (d, 1H); 2,6 (dm, 1H); 2,52 (d, 1H); 2,46 (ma, 3H); 2,24 (dt, 1H); 1,99 (ma, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,74 (ta, 1H); 1,29 (d, 3H); 1,26 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **55**.

Ejemplo 55

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, Enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **138** (43 mg), se obtuvieron 35 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=477 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,89 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,52 (q, 1H); 4,54 (m, 2H); 3,48 (ma, 1H); 3,34 (ta, 1H); 3,21 (t, 1H); 3,04 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,83 (d, 1H); 2,79 (dm, 1H); 2,59 (d, 1H); 2,4 (dt, 1H); 2 (td, 1H);1,88 (s, 3H); 1,54 (ta, 1H); 1,43 (d, 3H); 1,39 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **56**.

Ejemplo 56

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, Enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del ejemplo **55** (25 mg), se obtuvieron 19 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=491 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,86 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 6,98 (dt, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,48 (q, 1H); 4,47 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 3,14 (ma, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,77 (d, 1H); 2,65 (dm, 1H); 2,54 (d, 1H); 2,53 (ma, 3H); 2,31 (ma, 1H); 1,82 (ma, 1H); 1,78 (s, 3H); 1,37 (d, 3H); 1,35 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **57**.

Ejemplo 57

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[2-etenil-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, Enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **139** (8,5 mg), se obtuvieron 3,4 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=465 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,79 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,45 (td, 1H); 7,39 (td, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,18 (dt, 2H); 6,76 (td, 2H); 6,41 (q, 1H); 5,88 (m, 1H); 5,32 (d, 1H); 5,16 (d, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,25 (dt, 1H); 2,75 (d, 1H); 2,65 (dt, 1H); 2,61 (d, 1H); 2,4 (dm, 1H); 1,8-2,0 (m, 1H); 1,86 (s, 3H); 1,78 (tm, 1H); 1,63 (ta, 1H); 1,27 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **58**.

Ejemplo 58

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **119** (92 mg), se obtuvieron 75 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,81 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,04-6,90 (m, 3H); 6,45 (q, 1H); 3,02 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 2,54 (s, 2H); 2,45 (dt, 1H); 2,3 (dt, 1H); 2,21 (s, 3H); 2,17 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,94 (s, 3H); 1,33 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **59**.

Ejemplo 59

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **58** (37 mg), se obtuvieron 38 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,83 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,1-6,99 (m, 3H); 6,49 (q, 1H); 2,98 (ma, 2H); 2,6 (s, 2H); 2,7-2,2 (ma, 6H); 2,41 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 1,39 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **60**.

Ejemplo 60

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **120** (90 mg), se obtuvieron 72 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,77 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,04-6,90 (m, 3H); 6,43 (q, 1H); 3,13 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 2,56 (d, 1H); 2,52 (d, 1H); 2,42 (dt, 1H); 2,26 (ta, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,11 (ta, 1H); 2,01 (ma, 1H); 1,95 (s, 3H); 1,33 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **61**.

Ejemplo 61

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **60** (30 mg), se obtuvieron 24 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,83 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,1-6,99 (m, 3H); 6,49 (q, 1H); 2,98 (ma, 2H); 2,6 (s, 2H); 2,7-2,2 (ma, 6H); 2,41 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 1,39 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **62**.

Ejemplo 62

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(3-cianofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **121** (80 mg), se obtuvieron 61 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=446 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,79 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,66 (dt, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,42 (td, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 6,47 (q, 1H); 3,01 (ma, 2H); 2,81 (ma, 2H); 2,66 (s, 2H); 2,45-2,3 (ma, 2H); 2,2 (tm, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,09 (m, 1H); 1,4 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **63**.

Ejemplo 63

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(3-cianofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **62** (40 mg), se obtuvieron 41 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,79 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,7 (ma, 1H); 7,71 (sa, 1H); 7,64 (ma, 1H); 7,7-7,6 (ma, 1H); 7,6-7,45 (ma, 2H); 7,52 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 6,37 (ma, 1H); 3,5-3,15 (ma, 2H); 2,9-2,5 (ma, 2H); 2,72 (d, 1H); 2,68 (sa, 3H); 2,7-2,5 (ma, 3H); 2,66 (d, 1H); 2,25 (sa, 3H); 2,04 (ma, 1H); 1,43 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **64**.

Ejemplo 64

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(3-cianofenil)-4-**

piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)

Partiendo del producto intermedio **122** (33 mg), se obtuvieron 27 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=446 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,79 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,66 (dt, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,42 (td, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 6,47 (q, 1H); 3,01 (ma, 2H); 2,81 (ma, 2H); 2,66 (s, 2H); 2,45-2,3 (ma, 2H); 2,2 (tm, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,09 (m, 1H); 1,4 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **65**.

Ejemplo 65

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(3-cianofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **64** (13 mg), se obtuvieron 14 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=460 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,79 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,7 (ma, 1H); 7,71 (sa, 1H); 7,64 (ma, 1H); 7,7-7,6 (ma, 1H); 7,6-7,45 (ma, 2H); 7,52 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 6,37 (ma, 1H); 3,5-3,15 (ma, 2H); 2,9-2,5 (ma, 2H); 2,72 (d, 1H); 2,68 (sa, 3H); 2,7-2,5 (ma, 3H); 2,66 (d, 1H); 2,25 (sa, 3H); 2,04 (ma, 1H); 1,43 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **66**.

Ejemplo 66

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **123** (125 mg), se obtuvieron 97 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=421 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,87 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,52 (td, 1H); 7,46 (td, 1H); 7,16-7,36 (m, 6H); 6,49 (q, 1H); 3,21 (ta, 2H); 2,93 (dad, 2H); 2,71 (dt, 1H); 2,64 (d,

1H); 2,59 (d, 1H); 2,54 (dt, 1H); 2,33 (ta, 1H); 2,2 (m, 1H); 1,88 (s, 3H); 1,35 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **67**.

Ejemplo 67

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **66** (65 mg), se obtuvieron 65 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,78 (d, 1H); 7,76 (d, 2H); 7,52 (t, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,24-7,36 (m, 5H); 6,45 (q, 1H); 3,23 (ma, 2H); 2,78 (ma, 2H); 2,68 (d, 1H); 2,61 (s, 3H); 2,6 (d, 1H); 2,46-2,75 (ma, 4H); 1,96 (sa, 3H); 1,35 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **68**.

Ejemplo 68

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **124** (70 mg), se obtuvieron 54 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=421 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,81 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,16-7,36 (m, 6H); 6,46 (q, 1H); 3,48 (ta, 1H); 3,39 (ma, 1H); 3,09 (ta, 1H); 3,03 (ta, 1H); 2,89 (dt, 1H); 2,73 (dt, 1H); 2,62 (d, 1H); 2,57 (d, 1H); 2,44 (ta, 1H); 2,35 (ma, 1H); 1,91 (s, 3H); 1,34 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **69**.

Ejemplo 69

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **68** (35 mg), se obtuvieron 34 mg

del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con 100% de DCM hasta DCM:MeOH=8:2.

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,77 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,3-7,4 (m, 6H); 6,41 (q, 1H); 3,42 (ma, 2H); 3,04 (dt, 1H); 2,95 (dt, 1H); 2,5-2,8 (ma, 4H); 2,7 (d, 1H); 2,66 (s, 3H); 2,63 (d, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,34 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **70**.

Ejemplo 70

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **127** (47 mg), se obtuvieron 40 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,93 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,22 (d, 2H); 6,71 (d, 2H); 6,53 (q, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,1 (ma, 2H); 2,87 (ma, 2H); 2,6 (d, 1H); 2,56 (d, 1H); 2,55 (dt, 1H); 2,41 (dt, 1H); 2,21 (ta, 1H); 2,11 (ta, 1H); 1,9 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **71**.

Ejemplo 71

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-{1-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **70** (30 mg), se obtuvieron 16 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con DCM:MeOH=98: 2 a 8:2.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,85 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,23 (d, 2H); 6,75 (d, 2H); 6,5 (q, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,05 (ma, 2H); 2,7 (ma, 2H); 2,63 (d, 1H); 2,6 (d, 1H); 2,51 (s, 3H); 2,35-2,15 (ma, 4H); 1,95 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **72**.

Ejemplo 72

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **128** (57 mg), se obtuvieron 46 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,93 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,6-7,4 (dt, 2H); 7,31 (d, 1H); 7,22 (d, 2H); 6,72 (d, 2H); 6,53 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,15 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,59 (s, 2H); 2,5 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 1,9 (sa, 3H); 1,38 (s, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **73**.

Ejemplo 73

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-{1-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **72** (36 mg), se obtuvieron 31 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca después de la purificación cromatográfica eluyendo con DCM:MeOH=98:2 a 8:2.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,89 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,23 (d, 2H); 6,73 (d, 2H); 6,51 (q, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,89 (ma, 2H); 2,5-2,7 (ma, 2H); 2,61 (d, 1H); 2,56 (d, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,5-2,2 (ma, 4H); 1,91 (s, 3H); 1,37 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **74**.

Ejemplo 74

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **129** (88 mg), se obtuvieron 65 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=463 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,83 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,11 (dt, 1H); 6,69 (d, 1H); 6,48 (q, 1H); 4,58 (m, 2H); 3,46 (ma, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,15-2,9 (m, 4H); 2,9-2,6 (ma, 2H); 2,62 (d, 1H); 2,54 (d, 1H); 2,38 (td, 1H); 2,29 (ta, 1H); 1,96 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **75**.

Ejemplo 75

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **74** (40 mg), se obtuvieron 43 mg del compuesto del epígrafe sin ninguna purificación cromatográfica adicional.

MS (ES/+): m/z=477 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,77 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,04 (s, 1H); 6,97 (dt, 1H); 6,58 (d, 1H); 6,41 (q, 1H); 4,46 (m, 2H); 2,85-2,30 (m, 4H); 2,6-2,3 (ma, 5H); 2,52 (d, 1H); 2,49 (d, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,21 (ta, 1H); 1,83 (s, 3H); 1,28 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **76**.

Ejemplo 76

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **130** (118 mg), se obtuvieron 88 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=463 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,91 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,06 (dt, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,53 (q, 1H); 4,56 (m, 2H); 3,46 (ma, 1H); 3,14 (m, 1H); 3,15-2,85 (m, 4H); 2,61 (d, 1H); 2,58 (ma,

1H); 2,56 (d, 1H); 2,41 (dt, 1H); 2,26 (ma, 1H); 2,14 (ma, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **77**.

Ejemplo 77

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **76** (40 mg), se obtuvieron 29 mg del compuesto del epígrafe después de la purificación cromatográfica eluyendo con DCM:MeOH=98:2 a 8:2.

MS (ES/+): m/z=477 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,86 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,07 (dt, 1H); 6,68 (d, 1H); 6,5 (q, 1H); 4,57 (m, 2H); 3,2-2,9 (m, 2H); 3,02 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 2,75-2,5 (m, 2H); 2,62 (d, 1H); 2,6-2,4 (m, 2H); 2,56 (d, 1H); 2,46 (sa, 3H); 2,5-2,25 (ma, 2H); 1,94 (s, 3H); 1,38 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **78**.

Ejemplo 78

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-{2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **135** (47 mg), se obtuvieron 36 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=465 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,94 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,19 (d, 2H); 6,65 (d, 2H); 6,52 (q, 1h); 3,74 (s, 3H); 3,3 (m, 2H); 2,79 (d, 1H); 2,69 (dt, 1H); 2,66 (d, 1H); 2,46 (dm, 1H); 1,88 (s, 3H); 1,83 (m, 1H); 1,57 (t, 1H); 1,37 (d, 3H); 1,35 (d, 3H); 1,25-1,4 (m, 1H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **79**.

Ejemplo 79

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-{1,2-dimetil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del ejemplo **78** (25 mg), se obtuvieron 23 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=479 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,91 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,1 (d, 2H); 6,55 (d, 2H); 6,53 (q, 1h); 3,74 (s, 3H); 3,25 (ma, 1H); 3. (ma, 1H); 2,7 (d, 1H); 2,69 (dm, 1H); 2,61 (d, 1H); 2,6 (sa, 3H); 2,45 (dt, 1H); 1,83 (t, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,63 (m, 1H); 1,41 (d, 3H); 1,31 (m, 1H); 1,34 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se preparó el ejemplo **80**.

Ejemplo 80

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-{2-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **136** (50 mg), se obtuvieron 23 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=465 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,85 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,17 (d, 2H); 6,65 (d, 2H); 6,52 (q, 1h); 3,7 (s, 3H); 3,3-3,17 (m, 2H); 2,79 (d, 1H); 2,69 (dt, 1H); 2,6 (d, 1H); 2,46 (dm, 1H); 1,8 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 1,57 (t, 1H); 1,37 (d, 3H); 1,35 (d, 3H); 1,25-1,4 (m, 1H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **81**.

Ejemplo 81

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-{1,2-dimetil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del ejemplo **80** (13 mg), se obtuvieron 12 mg

del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=479 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,91 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,18 (d, 2H); 6,65 (d, 2H); 6,53 (q, 1h); 3,74 (s, 3H); 3,18 (ma, 1H); 2,85 (ma, 1H); 2,8 (d, 1H); 2,69 (dm, 1H); 2,61 (d, 1H); 2,58 (sa, 3H); 2,42 (dt, 1H); 1,83 (t, 1H); 1,8 (s, 3H); 1,63 (m, 1H); 1,4 (d, 3H); 1,31 (m, 1H); 1,22 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se prepararon los ejemplos **82** y **83**, **84** y **85**.

Ejemplo 82 y 83

_N_-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-_N_-metil-2-(2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

_N_-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-_N_-metil-2-(2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del producto intermedio **99** (42 mg), se obtuvieron 38 mg de una mezcla de los compuestos del epígrafe **82** y **83** como una espuma blanca.

La mezcla se purificó a continuación mediante cromatografía SFC semipreparativa (Gilson) [condiciones semipreparativas: columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 2,1 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 15% frente a CO_2; caudal = 22 ml/min; presión = 196 bar; T = 36°C; longitud de onda UV = 220 nm; circuito = 2 ml] para obtener el compuesto del epígrafe **82** [condiciones analíticas = columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0,46 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 15% frente a CO_2; caudal = 2,5 ml/min; presión = 190 bar; T = 35°C; longitud de onda UV: 220 nm; circuito = 2 ml; tiempo de retención = 14,9 minutos] (14 mg) y el compuesto del epígrafe **83** (6 mg) [condiciones analíticas iguales; tiempo de retención = 18,7 minutos].

Ejemplo 82:

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s,1H); 7,97 (d, 1H); 7,88 (dt, 1H);

7,65 (td, 1H); 7,6 (td, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,3 (dt, 2H); 7,2-7,1 (m, 3H); 6,51 (q, 1H); 3,23 (m, 1H); 3,19 (dt, 1H); 3,14 (dm, 1H); 2,87 (d, 1H); 2,71 (ma, 1H); 2,63 (d, 1H); 2,35 (dm, 1H); 1,8 (s, 3H); 1,9-1,6 (m, 2H); 1,35 (d, 3H); 1,23 (d, 3H).

Ejemplo 83:

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s,1H); 7,98 (dd, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,64 (td, 1H); 7,6 (td, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,3 (dt, 2H); 7,2-7,1 (m, 3H); 6,5 (q, 1H); 3,23 (td, 1H); 3,19 (dt, 1H); 3,11 (m, 1H); 2,86 (d, 1H); 2,69 (dm, 1H); 2,65 (d, 1H); 2,37 (tdt, 1H); 1,85 (s, 3H); 1,9-1,7 (m, 1H); 1,66 (td, 1H); 1,32 (d, 3H); 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 84 y 85

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)**

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del producto intermedio **100** (36 mg), se obtuvieron 28 mg de una mezcla de los compuestos del epígrafe **84** y **85** como una espuma blanca (36 mg).

La mezcla se purificó a continuación mediante cromatografía SFC semipreparativa (Gilson) [condiciones semipreparativas: columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 2,1 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 15% frente a CO_2; caudal = 22 ml/min; presión = 196 bar; T = 36°C; longitud de onda UV = 220 nm; circuito = 2 ml] para obtener el compuesto del epígrafe **84** [condiciones analíticas = columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0,46 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 15% frente a CO_2; caudal = 2,5 ml/min; presión = 190 bar; T = 35°C; longitud de onda UV: 220 nm; circuito = 2 ml; tiempo de retención = 14,9 minutos] (13 mg) y el compuesto del epígrafe **85** (8 mg) [condiciones analíticas iguales; tiempo de retención = 18,7 minutos].

Ejemplo 84:

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,14 (s,1H); 7,97 (d, 1H); 7,86 (dt, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,59 (td, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,29 (dt, 2H); 7,14 (m, 3H); 6,49 (q, 1H); 3,21 (td, 1H); 3,17 (m, 1H); 3,07 (m, 1H); 2,84 (d, 1H); 2,67 (dt, 1H); 2,63 (d, 1H); 2,35 (dm, 1H); 1,83 (s, 3H); 1,64 (td, 1H); 1,37 (td, 1H); 1,29 (d, 3H); 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 85:

MS (ES/+): m/z=426 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s,1H); 7,98 (dt, 1H); 7,88 (dt, 1H); 7,64 (td, 1H); 7,6 (td, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,3 (dt, 2H); 7,2-7,1 (m, 3H); 6,5 (q, 1H); 3,23 (td, 1H); 3,19 (dt, 1H); 3,11 (m, 1H); 2,86 (d, 1H); 2,69 (dm, 1H); 2,65 (d, 1H); 2,37 (tdt, 1H); 1,85 (s, 3H); 1,9-1,7 (m, 1H); 1,66 (td, 1H); 1,32 (d, 3H); 1,17 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se prepararon los ejemplos **86**, **87**, **88**, **89**.

Ejemplo 86

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del ejemplo **82** (14 mg), se obtuvieron 11 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=440 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,16 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,88 (dt, 1H); 7,65 (td, 1H); 7,61 (td, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,27 (dt, 2H); 7,1-7,2 (m, 3H); 6,51 (q, 1H); 3,15 (ma, 1H); 2,83 (d, 1H); 2,75-2,6 (m, 2H); 2,61 (d, 1H); 2,48 (sa, 3H); 2,4 (dm, 1H); 2,15 (ma, 1H); 1,77 (s, 3H); 1,73 (ma, 1H); 1,36 (d, 3H); 1,34 (d, 3H); 1,31 (ma, 1H).

Ejemplo 87

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del ejemplo **83** (6 mg), se obtuvieron 4 mg del

compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=440 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,98 (dt, 1H); 7,87 (dt, 1H); 7,64 (td, 1H); 7,6 (td, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,28 (dt, 2H); 7,1-7,2 (m, 3H); 6,50 (q, 1H); 2,97 (dt, 1H); 2. 84 (d, 1H); 2,69 (dm, 1H); 2,67 (m, 1H); 2,62 (d, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,31 (dt, 1H); 1,94 (td, 1H); 1,83 (s, 3H); 1,66 (td, 1H); 1,32 (d, 3H); 1,2 (d, 3H).

Ejemplo 88

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del ejemplo **84** (13 mg), se obtuvieron 9 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 440 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,95 (dt, 1H); 7,87 (dt, 1H); 7,64 (td, 1H); 7,59 (td, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,29 (dt, 2H); 7,13 (m, 3H); 6,50 (q, 1H); 2,93 (dt, 1H); 2,84 (d, 1H); 2,63 (dm, 1H); 2,59 (d, 1H); 2,57 (dm, 1H); 2,51 (tm, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,36 (dm 1H); 2,01 (td,1H); 1,79 (s, 3H); 1,54 (td, 1H); 1,35 (d, 3H); 1,23 (d, 3H).

Ejemplo 89

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del ejemplo **85** (8 mg), se obtuvieron 5 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=440 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,98 (dt, 1H); 7,87 (dt, 1H); 7,64 (td, 1H); 7,6 (td, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,28 (dt, 2H); 7,1-7,2 (m, 3H); 6,5 (q, 1H); 2,97 (dt, 1H); 2,84 (d, 1H); 2,69 (dm, 1H); 2,67 (m, 1H); 2,62 (d, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,31 (dt, 1H); 1,94 (td,1H); 1,83 (s, 3H); 1,66 (td, 1H); 1,32 (d, 3H); 1,2 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se prepararon los ejemplos **90**, **91**.

Ejemplo 90

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **101** (36 mg), se obtuvieron 25 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del producto intermedio **102** (74 mg), se obtuvieron 55 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=444 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se prepararon los ejemplos **92** y **93**, **94** y **95**.

Ejemplo 92 y 93

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)**

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del ejemplo **90** (25 mg), se obtuvieron 14 mg de la mezcla de compuestos del epígrafe como una espuma blanca.

La mezcla se purificó a continuación mediante cromatografía SFC semipreparativa (Gilson) [condiciones semipreparativas: columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 2,1 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 5% frente a CO_2; caudal = 22 ml/min; presión = 192 bar; T = 36°C; longitud de onda UV = 220 nm; circuito = 1 ml; inyección: 7,5 mg cada inyección] para obtener el compuesto del epígrafe **92** [condiciones analíticas = columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0,46 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 5%

frente a CO_2; caudal = 2,5 ml/min; presión = 190 bar; T = 35°C; longitud de onda UV: 220 nm; tiempo de retención = 14,8 minutos] (4 mg) y el compuesto del epígrafe **93** [condiciones analíticas = columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0,46 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 8% frente a CO_2; caudal = 2,5 ml/min; presión = 190 bar; T = 35°C; longitud de onda UV: 220 nm; tiempo de retención = 14,8 minutos] (5 mg).

Ejemplo 92:

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,16 (s, 1H); 7,91 (td, 1H); 7,87 (td, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,24 (dt, 2H); 6,81 (td, 2H); 6,49 (q, 1H); 2,91 (dt, 1H); 2,79 (d, 1H); 2,61 (d, 1H); 2,5 (ta, 1H); 2,6-2,3 (m, 1H); 2,48 (dt, 1H); 2,4 (ta, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,94 (tm, 1H); 1,91 (s, 3H); 1,49 (ta, 1H); 1,37 (d, 3H); 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 93:

MS (ES/+): m/z=458 $M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,92 (td, 1H); 7,87 (td, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,24 (dt, 2H); 6,82 (td, 2H); 6,48 (q, 1H); 2,93 (dt, 1H); 2,78 (d, 1H); 2,62 (d, 1H); 2,59 (ta, 1H); 2,56 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,3 (dt, 1H); 1,94 (s, 3H); 1,86 (td, 1H); 1,61 (dt, 1H); 1,33 (d, 3H); 1,3 (m, 1H); 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 94 y 95

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)**

***N*-[1-(3-ciano-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del ejemplo **91** (55 mg), se obtuvieron 49 mg de la mezcla de compuestos del epígrafe como una espuma blanca.

La mezcla se purificó a continuación mediante cromatografía SFC semipreparativa (Gilson) [condiciones semipreparativas: columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 2,1 cm; modifica-

dor: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 5% frente a CO_2; caudal = 22 ml/min; presión = 192 bar; T = 36°C; longitud de onda UV = 220 nm; circuito = 1 ml; inyección: 10 mg cada inyección] para obtener el compuesto del epígrafe **94** [condiciones analíticas = columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0,46 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 5% frente a CO_2; caudal = 2,5 ml/min; presión = 190 bar; T = 35°C; longitud de onda UV: 220 nm; tiempo de retención = 14,8 minutos] (12 mg) y el compuesto del epígrafe **95** [condiciones analíticas = columna quiral: CHIRALPAK AS-H, 25 x 0,46 cm; modificador: (etanol + isopropilamina al 0,1%) al 5% frente a CO_2; caudal = 2,5 ml/min; presión = 192 bar; T = 35°C; longitud de onda UV: 220 nm; tiempo de retención = 16,4 minutos] (5 mg).

Ejemplo 94:

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,15 (s, 1H); 7,92 (td, 1H); 7,87 (td, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,24 (dt, 2H); 6,82 (td, 2H); 6,48 (q, 1H); 2,95 (dt, 1H); 2,78 (d, 1H); 2,62 (d, 1H); 2,61 (ta, 1H); 2,57 (m, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,31 (da, 1H); 1,93 (s, 3H); 1,86 (td, 1H); 1,62 (dt, 2H); 1,34 (d, 3H); 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 95:

MS (ES/+): m/z=458 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,16 (s, 1H); 7,9 (td, 1H); 7,88 (td, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,24 (dt, 2H); 6,81 (td, 2H); 6,49 (q, 1H); 2,98 (dt, 1H); 2,77 (d, 1H); 2,61 (d, 1H); 2,57 (ta, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,35 (da, 1H); 2,02 (ma, 1H); 1,89 (s, 3H); 1,61 (dt, 2H); 1,37 (d, 3H); 1,24 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se prepararon los ejemplos **96**, **97**.

Ejemplo 96

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del producto intermedio **116** (136 mg), se obtu-

vieron 95 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

HPLC (manejo sencillo) t_R= 4,78

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,84 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,42 (td, 1H); 7,28 (dt, 2H); 7,27 (d, 1H); 6,86 (t, 2H); 6,47 (q, 1H); 2,97 (ma, 2H); 2,78 (ma, 2H); 2,56 (s, 2H); 2,40 (ma, 1H); 2,27 (ma, 1H); 2,13 (tma, 1H); 2,00 (tma, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,34 (d, 3H).

Ejemplo 97

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del producto intermedio **117** (171 mg), se obtuvieron 120 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=439 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,84 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,42 (td, 1H); 7,28 (dt, 2H); 7,27 (d, 1H); 6,86 (t, 2H); 6,47 (q, 1H); 2,97 (ma, 2H); 2,78 (ma, 2H); 2,56 (s, 2H); 2,40 (ma, 1H); 2,27 (ma, 1H); 2,13 (tma, 1H); 2,00 (tma, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,34 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se preparó el ejemplo **98**, y **100**.

Ejemplo 98

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)**

Partiendo del ejemplo **96** (30 mg), se obtuvieron 30 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,81 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,27 (dt, 2H); 6,86 (t, 2H); 6,45 (q, 1H); 2,62 (ma, 2H); 2,55 (s, 2H); 2,6-2,3 (ma, 2H); 2,40-2,0 (ma, 4H); 2,23 (s, 3H); 1,91(s, 3H); 1,32 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **3**, se preparó el ejemplo **99**.

Ejemplo 99

Hidrocloruro de *N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 1)

Partiendo del ejemplo **98** (27 mg), se obtuvieron 21 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR (d_6 DMSO): δ (ppm) 10,2 (sa, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,75 (ta, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,46 (ma, 2H); 7,41 (ma, 1H); 7,06 (ma, 2H); 6,32 (m, 1H); 3,4 (m, 2H); 2,8 (m, 2H); 2,8-2,6 (ma, 2H); 2,6-2,0 (m, 4H); 2,71 (sa, 3H); 2,09 (sa, 3H); 1,35 (d, 3H).

Ejemplo 100

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Enantiómero 2)**

Partiendo del ejemplo **97** (30 mg), se obtuvieron 30 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco sin purificación cromatográfica.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,81 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,27 (dt, 2H); 6,86 (t, 2H); 6,45 (q, 1H); 2,62 (ma, 2H); 2,55 (s, 2H); 2,6-2,3 (ma, 2H); 2,40-2,0 (ma, 4H); 2,23 (s, 3H); 1,91(s, 3H); 1,32 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se prepararon los ejemplos **101**, **102**.

Ejemplo 101

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **131** (50 mg), se obtuvieron 33 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

HPLC (manejo sencillo): t_R=4,76

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,82 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,49 (td, 1H); 7,45 (td, 1H); 7,22-7,31 (m, 3H); 7,16 (d,

1H); 7,15 (d, 2H); 6,45 (q, 1H); 3,36 (dt, 1H); 3,17 (ta, 1H); 2,82 (dt, 1H); 2,8 (d, 1H); 2,57 (d, 1H); 2,39 (dt, 1H); 2,03 (td, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,59 (ta, 1H); 1,43 (d, 3H); 1,4 (dt, 1H); 1,31 (d, 3H).

Ejemplo 102

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **132** (34 mg), se obtuvieron 28 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=436 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,82 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,49 (td, 1H); 7,45 (td, 1H); 7,22-7,31 (m, 3H); 7,16 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 6,45 (q, 1H); 3,36 (dt, 1H); 3,17 (ta, 1H); 2,82 (dt, 1H); 2,8 (d, 1H); 2,57 (d, 1H); 2,39 (dt, 1H); 2,03 (td, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,59 (ta, 1H); 1,43 (d, 3H); 1,4 (dt, 1H); 1,31 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se prepararon los ejemplos **103**, **104**.

Ejemplo 103

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del ejemplo **101** (24 mg), se obtuvieron 18 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,89 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,55 (td, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,34-7,22 (m, 3H); 7,17 (d, 1H); 7,16 (d, 2H); 6,52 (q, 1H); 3,15 (ma, 1H); 2,74 (dt, 2H); 2,8 (d, 1H); 2,67 (d, 1H); 2,51 (sa, 3H); 2,4 (dm, 1H); 2,2 (td, 1H); 1,78 (s, 3H); 1,81 (tm, 2H); 1,37 (d, 3H); 1,35 (ma, 3H).

$[\alpha]_D$= -119,8 (CH= 0,54, $CHCl_3$).

Ejemplo 104

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-**

piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del ejemplo **102** (24 mg), se obtuvieron 20 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 449 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,87 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,48 (td, 1H); 7,34-7,22 (m, 3H); 7,15 (d, 1H); 7,14 (d, 2H); 6,5 (q, 1H); 3,25 (ma, 1H); 2,74 (ma, 2H); 2,8 (d, 1H); 2,67 (d, 1H); 2,61 (sa, 3H); 2,4 (dm, 1H); 2,3 (td, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,81 (tm, 2H); 1,4 (ma, 3H); 1,36 (d, 3H).

□□]$_D$ = -103,9 (CH= 0,37, $CHCl_3$)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **1**, se prepararon los ejemplos **105**, **106**.

Ejemplo 105

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del producto intermedio **133** (38 mg), se obtuvieron 28 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=436 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,89 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,55 (td, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,34-7,22 (m, 3H); 7,18 (d, 1H); 7,16 (d, 2H); 6,5 (q, 1H); 3,47 (ma,1H); 3,39 (m, 1H); 2,84 (dt, 1H); 2,8 (d, 1H); 2,67 (d, 1H); 2,55 (dm, 1H); 2,03 (td, 1H); 1,86 (s, 3H); 1,81 (tm, 2H); 1,51 (d, 3H); 1,35 (d, 3H).

Ejemplo 106

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-*N*-metil-2-(2-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del producto intermedio **134** (42 mg), se obtuvieron 25 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=436 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,82 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,49 (td, 1H); 7,45 (td, 1H); 7,22-7,31 (m, 3H); 7,16 (d,

1H); 7,15 (d, 2H); 6,45 (q, 1H); 3,36 (dt, 1H); 3,17 (ta, 1H); 2,82 (dt, 1H); 2,8 (d, 1H); 2,57 (d, 1H); 2,39 (dt, 1H); 2,03 (td, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,59 (ta, 1H); 1,43 (d, 3H); 1,4 (dt, 1H); 1,31 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se prepararon los ejemplos **107**, **108**.

Ejemplo 107

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del ejemplo **105** (24 mg), se obtuvieron 22 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,93 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,55 (td, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,34-7,22 (m, 3H); 7,15 (d, 1H); 7,14 (d, 2H); 6,52 (q, 1H); 3,25 (ma, 1H); 3,0 (ma, 1H); 2,74 (dt, 1H); 2,8 (d, 1H); 2,67 (d, 1H); 2,61 (sa, 3H); 2,4 (dm, 1H); 2,2 (td, 1H); 1,79 (s, 3H); 1,81 (tm, 2H); 1,4 (ma, 3H); 1,36 (d, 3H).

$[\alpha]_D$= +114,4 (CH= 0,86, $CHCl_3$)

Ejemplo 108

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del ejemplo **106** (24 mg), se obtuvieron 20 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z= 449 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,89 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,55 (td, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,34-7,22 (m, 3H); 7,17 (d, 1H); 7,16 (d, 2H); 6,52 (q, 1H); 3,15 (ma, 1H); 2,74 (dt, 2H); 2,8 (d, 1H); 2,67 (d, 1H); 2,51 (sa, 3H); 2,4 (dm, 1H); 2,2 (td, 1H); 1,78 (s, 3H); 1,81 (tm, 2H); 1,37 (d, 3H); 1,35 (ma, 3H).

$[\alpha]_D$= +102,3 (CH= 0,86, $CHCl_3$).

Ejemplo 109

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-2-**

metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

El producto intermedio **103** se disolvió en DMF seca (2 ml) y, bajo una atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se añadió dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (20 mg). La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó bajo estas condiciones durante 20 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (0,064 ml) y la solución se agitó durante la noche a ta. Se añadieron agua y AcOEt; la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó bajo vacío para dar un producto intermedio del compuesto sin purificación adicional [T.l.c. CH:AcOEt = 7:3, Rf = 0,29].

Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de este producto intermedio (103 mg) en DCM anhidro (2 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó 1 h, a continuación se añadió NaOH 2M acuoso hasta pH básico y la solución resultante se filtró a través de un cartucho de separación de fases con frita de polipropileno y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con DCM al 100% hasta DCM:MeOH 7:3 para proporcionar el compuesto del epígrafe (56 mg) como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,81 (d, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,43 (td, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,22 (dt, 2H); 6,82 (td, 2H); 6,45 (q, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,25 (dt, 1H); 2,76 (d, 1H); 2,7 (ta, 1H); 2,63 (d, 1H); 2,48 (dt, 1H); 1,97 (dt, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,87 (ta, 1H); 1,63 (ta, 1H); 1,38 (d, 3H); 1,33 (d, 3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **109**, se prepararon los ejemplos **110**, **111**, **112**.

Ejemplo 110

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)**

Partiendo del producto intermedio **104** (65 mg), se obtu-

vieron 24 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,79 (d, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,43 (td, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,24 (dt, 2H); 6,84 (td, 2H); 6,45 (q, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,34 (dt, 1H); 3,16 (ta, 1H); 2,78 (d, 1H); 2,74 (dt, 1H); 2,6 (d, 1H); 2,43 (dt, 1H); 1,96 (ta, 1H); 1,88 (s, 3H); 1,54 (ta, 1H); 1,4 (d, 3H); 1,34 (d, 3H).

Ejemplo 111

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del producto intermedio **105** (100 mg), se obtuvieron 59 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,81 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,43 (td, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,24 (dt, 2H); 6,82 (td, 2H); 6,45 (q, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,25 (dt, 1H); 2,77 (d, 1H); 2,64 (ta, 1H); 2,63 (d, 1H); 2,44 (dt, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,81 (td, 1H); 1,56 (ta, 1H); 1,32 (d, 3H); 1,32 (d, 3H); 1,28 (ta, 1H).

Ejemplo 112

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del producto intermedio **106** (87 mg), se obtuvieron 50 mg del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z=453 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,8 (d, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,43 (td, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,22 (dt, 2H); 6,83 (td, 2H); 6,45 (q, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,25 (dt, 1H); 2,79 (d, 1H); 2,7 (ta, 1H); 2,59 (d, 1H); 2,39 (dt, 1H); 1,9 (dt, 2H); 1,88 (s, 3H); 1,42 (ta, 1H); 1,34 (d, 3H); 1,32 (d,

3H).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para obtener el ejemplo **2**, se prepararon los ejemplos **113**, **114**, **115**, **116**.

Ejemplo 113

_N_-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-_N_-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del ejemplo **109** (43 mg), se obtuvieron 44 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,87 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,53 (td, 1H); 7,47 (td, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,22 (dt, 2H); 6,8 (td, 2H); 6,49 (q, 1H); 3,24 (dt, 1H); 2,77 (d, 1H); 2,68 (dt, 1H); 2,64 (d, 1H); 2,61 (ma, 1H); 2,6 (ma, 2H); 2,6 (sa, 3H); 2,41 (dt, 1H); 1,87 (s, 3H); 1,84 (ma, 1H); 1,57 (ma, 1H); 1,37 (d, 3H); 1,37 (d, 3H).

$[\alpha]_D$= -140,4 (CH=0,955, $CHCl_3$)

Ejemplo 114

_N_-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-_N_-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1)

Partiendo del ejemplo **110** (19 mg), se obtuvieron 19 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,82 (d, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,52 (td, 1H); 7,46 (td, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,24 (dt, 2H); 6,83 (td, 2H); 6,47 (q, 1H); 3,15 (dt, 1H); 2,81 (ma, 1H); 2,79 (d, 1H); 2,69 (ta, 1H); 2,61 (d, 1H); 2,57 (dt, 2H); 2,55 (sa, 3H); 2,41 (dt, 1H); 1,86 (s, 3H); 1,84 (ma, 1H); 1,62 (ma, 1H); 1,38 (d, 3H); 1,38 (d, 3H).

$[\alpha[_D$= -91,4 (CH=0,507, $CHCl_3$)

Ejemplo 115

_N_-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-_N_-metilacetamida (Isómero sin 1, enantiómero de cadena 2)

Partiendo del ejemplo **111** (47 mg), se obtuvieron 47 mg

del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,84 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,44 (td, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,2 (dt, 2H); 6,79 (td, 2H); 6,46 (q, 1H); 3,15 (dt, 1H); 2,76 (d, 1H); 2,65 (dt, 1H); 2,61 (d, 1H); 2,59 (ma, 1H); 2,52 (s, 3H); 2,36 (dt, 1H); 2,12 (ma, 1H); 1,86 (s, 3H); 1,84 (ma, 1H); 1,6 (ma, 1H); 1,34 (d, 3H); 1,34 (d, 3H).

$[\alpha]_D$= +134,6 (CH=0,935, $CHCl_3$)

Ejemplo 116

***N*-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-*N*-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 2)**

Partiendo del ejemplo **112** (38 mg), se obtuvieron 39 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

MS (ES/+): m/z=467 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,81 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,5 (td, 1H); 7,44 (td, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,24 (dt, 2H); 6,82 (td, 2H); 6,46 (q, 1H); 3 (dt, 1H); 2,79 (d, 1H); 2,63 (ma, 1H); 2,59 (d, 1H); 2,57 (ta, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,37 (dt, 2H); 2,07 (ta, 1H); 1,86 (s, 3H); 1,6 (ta, 1H); 1,34 (d, 3H); 1,25 (d, 3H).

$[\alpha]_D$= + 91,2 (CH=1,135, $CHCl_3$)

Ejemplos farmacéuticos

A. Cápsulas/Tabletas

Ingrediente activo	25,0 mg
PVP	2,5 mg
Celulosa microcristalina	198,5 mg
Croscarmelosa sódica	2,5 mg
Estearato magnésico	1,5 mg

El ingrediente activo se combina con los otros excipientes. La combinación puede usarse para rellenar cápsulas de gelatina o comprimirse para formar tabletas usando troqueles apropiados. Las tabletas pueden revestirse usando técnicas y revestimientos convencionales.

B. Tabletas

Ingrediente activo	25,0 mg
Celulosa microcristalina	274,0 mg
Croscarmelosa sódica	10,0 mg
Estearato magnésico	1,0 mg

El ingrediente activo se combina con celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica. Se añade a continuación estearato magnésico a la combinación previa. La mezcla así obtenida puede comprimirse usando troqueles apropiados y las tabletas revestirse usando técnicas y revestimientos convencionales.

C. Infusión

Ingrediente activo	2-50 mg/ml
Solución tamponadora, pH 4,5, adecuada para infusión (por ejemplo, citrato sódico en NaCl al 0,9% o dextrosa al 5%)	cs hasta 100 ml

La formulación puede envasarse en viales de vidrio o una bolsa de plástico.

Datos Biológicos

La afinidad del compuesto de la invención para el receptor NK_1 se determinó usando el método de afinidad de unión al receptor NK_1 que mide in vitro la capacidad de los compuestos para desplazar [^{3}H]-sustancia P (SP) de receptores NK_1 humanos recombinantes expresados en membranas celulares de ovario de hámster chino (CHO). Los valores de afinidad se expresan como el logaritmo negativo de la constante de inhibición (Ki) de los ligandos desplazadores (pKi).

Los valores de pKi obtenidos como la media de al menos dos determinaciones con compuestos representativos de la invención están dentro del intervalo de 9,82 a 6,52.

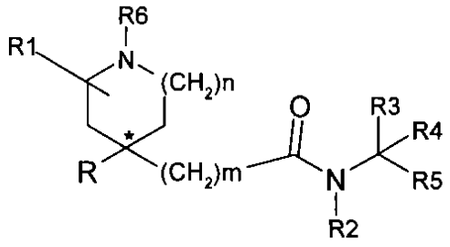
La afinidad del compuesto de la invención para el transportador de serotonina se determinó usando el método de afinidad de unión a hSERT y midiendo in vitro la capacidad de los compuestos para desplazar [^{3}H]-citalopram de transportador de serotonina humano recombinante expresado en membranas de células renales epiteliales porcinas LLCPK. Los valores de afinidad se expresan como el logaritmo negativo de la cons-

tante de inhibición (Ki) de los ligandos desplazadores (pKi).

Los valores de pKi obtenidos como la media de al menos dos determinaciones con compuestos representativos de la invención están dentro del intervalo de 9,71 a 6,54.

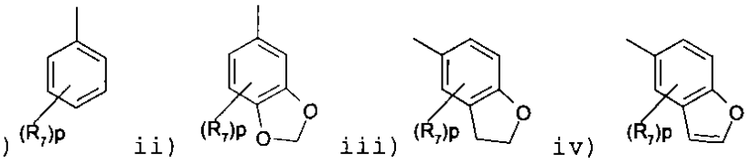
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R representa un radical seleccionado de



en el que R_7 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, triflurometilo o trifluorometoxi;

p es un número entero de 0 a 3;

R_1 representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquenilo C_{2-4}, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C_{1-4};

R_2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_3 y R_4 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o R_3 junto R_4 representan cicloalquilo C_{3-7};

R_5 representa:

fenilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}),

naftilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}),

un grupo heterocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}) o

R_5 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorome-

toxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4});

R_6 representa hidrógeno o $(CH_2)_qR_8$;

R_8 representa hidrógeno, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-4}, amina, alquil(C_{1-4})-amina, (alquil(C_{1-4}))$_2$-amina, $OC(O)NR_9R_{10}$ o $C(O)NR_9R_{10}$;

R_9 y R_{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7};

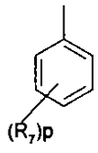
m representa cero o 1;

n es 1 ó 2;

q es un número entero de 1 a 4;

r es 1 ó 2;

con tal de que cuando R_5 sea fenilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifuorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}), R no sea el radical i)



i);

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m es 1.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que n es 1.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

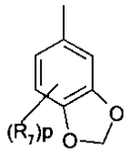
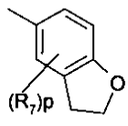
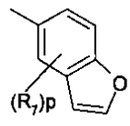
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_1 es hidrógeno, alquenilo C_{2-4}, halógeno o alquilo C_{1-4}.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_2, R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno o metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_5 es fenilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo, naftilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados

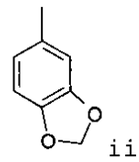
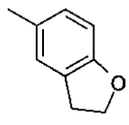
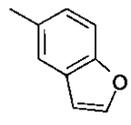
de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo, benzofuranilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo, o R_5 es furanilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo, cloro, ciano o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R es fenilo en el que R_7 es halógeno (por ejemplo flúor o cloro), ciano, alquiloxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi), trifluorometilo o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo) y dentro de esta clase p es 0 o un número entero de 1 a 2 o R es un grupo seleccionado de


iii)

(iv)

(v)

en el que p es 0.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que n y m son 1, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno o metilo, R_5 es fenilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo o cloro, ciano o metilo, 1-naftilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados de flúor, bromo o cloro, ciano o metilo, o R_5 es benzofuran-7-ilo sustituido por un flúor, bromo o cloro, ciano o metilo, R_6 es hidrógeno o metilo, R_1 es hidrógeno, etenilo, flúor o metilo en la posición 1 ó 2 del anillo de piperidina y R es fenilo en el que R_7 es flúor, metoxi, ciano o metilo y p es 0 o un número entero de 1 a 2 o R es un grupo seleccionado de


iii)

(iv)

(v)

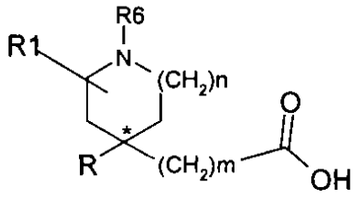
en el que p es 0.

10. Un compuesto de seleccionado de

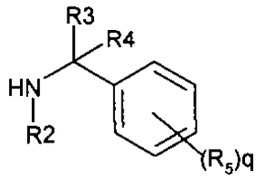
N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-

metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1);
N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-N-metil-2-(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 1);
N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-N-metil-2-(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 2);
2-[4-(1-benzofuran-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1);
N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-N-metil-2-{1-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}acetamida (Enantiómero 1);
N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-N-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1);
N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-N-metilacetamida (Isómero sin 2, enantiómero de cadena 1);
o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

11. Un procedimiento (A) para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un derivado activado del ácido carboxílico de fórmula (II) en la que R_6 es un grupo protector de nitrógeno o $(CH_2)_qR_8$, con amina (III)



(II)



(III)

en donde R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o un grupo protector de nitrógeno, seguido, cuando es necesario, por la retirada de cualquier grupo protector de nitrógeno; o un procedimiento (B) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 es alquilo C_{1-4}, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I), en la que R_2 es hidrógeno, con (alquil C_{1-4})L, en donde L es un grupo de salida adecuado seleccionado de yodo, bromo, en presencia de una base.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en terapia.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de estados mediados por taquiquininas (incluyendo sustancia P y otras neuroquininas) y/o por la inhibición selectiva de la proteína transportadora de *la reabsorción de serotonina*.

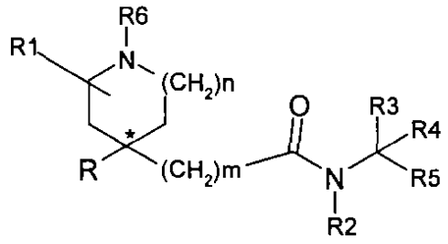
14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el tratamiento de condiciones mediadas por taquiquininas (incluyendo la sustancia P y otras neuroquininas) y/o por la inhibición selectiva de la proteína transportadora de la reabsorción de serotonina.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 mezclado 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 taquiquininas, incluyendo sustancia P y otras neuroquininas, y/o por la inhibición selectiva de la proteína transportadora de la reabsorción de serotonina, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

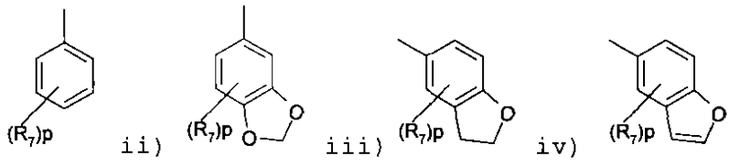
RESUMEN

Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R representa un radical seleccionado de



en el que R_7 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi;

p es un número entero de 0 a 3;

R_1 representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquenilo C_{2-4}, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C_{1-4};

R_2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_3 y R_4 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o R_3 junto R_4 representan cicloalquilo C_{3-7};

R_5 representa:

fenilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_t$-alquilo(C_{1-4}),

naftilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_t$-alquilo(C_{1-4}),

un grupo heterocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_t$-alquilo(C_{1-4}) o

R_5 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorome-

toxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4});

R_6 representa hidrógeno o $(CH_2)_qR_8$;

R_8 representa hidrógeno, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-4}, amina, alquil(C_{1-4})-amina, (alquil(C_{1-4}))$_2$-amina, $OC(O)NR_9R_{10}$ o $C(O)NR_9R_{10}$;

R_9 y R_{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7};

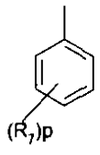
m representa cero o 1;

n es 1 ó 2;

q es un número entero de 1 a 4;

r es 1 ó 2;

con tal de que cuando R_5 sea fenilo sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifuorometilo, alquilo C_{1-4}, ciano, alcoxi C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $(SO)_r$-alquilo(C_{1-4}), R *no sea el radical i)*



i);

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; procedimientos para su preparación como composiciones farmacéuticas que lo contienen y su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por taquiquininas y/o por la inhibición selectiva de la proteína transportadora de la reabsorción de serotonina.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2004/005005	07.05.2004	09.05.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D211/34, C07D405/12, C07D405/04, A61K31/445, A61K31/4465, A61P25/22, A61P25/00

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of *mailing of Form PCT/ISA/220 or before* the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office - Gitschiner Str 103
D-10958 Berlin
Tel +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Hass, C

Telephone No +49 30 25901-340

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2004/005005

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was field, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ in written format

      ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in computer readable form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2004/005005

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

   ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

   Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2004/005005

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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 (with regard to industrial applicability)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☐ 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 whole application or for said claims Nos. 14, 16 (with regard to industrial applicability)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2004/005005

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-16
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-16
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-13, 15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 14 and 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).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Cited documents

Reference is made to the following documents:

D1: WO 99/25685 A (HAGMANN WILLIAM K ; MERCK & CO INC (US); DELASZLO STEPHEN E (US)) 27 May 1999 (1999-05-27)

D2: US-A-3 097 209 (JANSSEN PAUL A J) 9 July 1963 (1963-07-09)

D3: DE 196 03 767 A (HOECHST AG) 7 August 1997 (1997-08-07)

The designations will be adhered to throughout the procedure.

V.2 Novelty

The subject-matter of claim 1 is novel towards D1 at least because R6 in the application cannot have any of the meanings of the corresponding R^1-L- in D1.
The subject-matter of claim 1 is novel towards D2, example 32, at least because the meaning of the 1-substituent at the piperidine in the D2 compounds is different from the possible meanings of the corresponding R6 in the application.
The subject-matter of claim 1 is novel towards D3 at least because in the application the nitrogen of the piperidine ring cannot be acylated.
The subject-matter of claims 1-16 is thus novel with regard to the cited prior art.

V.3 Inventive step

V.3.1 According to the description, the problem underlying the application is to be

seen in the provision of further cyclic amine derivatives which are useful in the treatment of CNS disorders and psychotic disorders.

V.3.2 D1 to D3 disclose structurally related compounds; however, all of these documents are silent of any activity against CNS disorders or psychoses. It could not be deduced from the prior art that the claimed compounds would exhibit activities as mentioned above under point V.3.1. The solution of the underlying problem is thus considered non-obvious. Consequently, inventive step is acknowledged for the subject-matter of the claims on file (claims 1-16).

V.4 Industrial applicability

V.4.1 The subject-matter of claims 1-13 and 15 is industrially applicable.

V.4.2 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.

Re Item VI
Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*
WO 2004005256 A	15.01.2004	02.07.2003	03.07.2002 20.03.2003
WO 03088908 A	30.10.2003	16.04.2003	19.04.2002

These documents were published after the priority date, but prior to the filing date of the present application. They may become relevant e.g. during the regional phase before the EPO.

277

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
APV-PB60109		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2004/005005	07/05/2004	09/05/2003
Applicant		
GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box III).

4. With regard to the **title**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   CYCLIC AMINE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

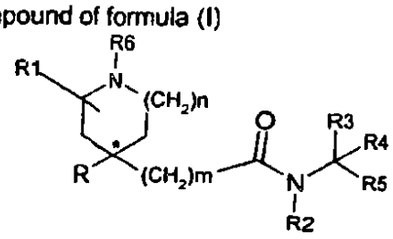
5. With regard to the **abstract**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

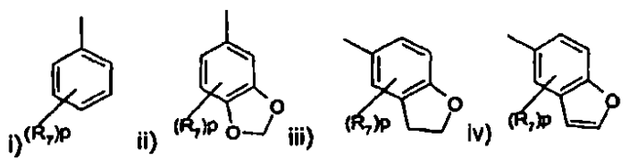
A compound of formula (I)

A compound of formula (I)



(I)

wherein R represents a radical selected from



where the substituents R1,R2,R3,R4,R5,R6,R_7 and the indices m,n and p are as defined in the description;
or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof; processes for their preparation to pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of conditions mediated by tachykinins and/or by selective inhibition of serotonin reuptake transporter protein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005005

279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D211/34 C07D405/12 C07D405/04 A61K31/445 A61K31/4465
A61P25/22 A61P25/00

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

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, 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	WO 99/25685 A (HAGMANN WILLIAM K ; MERCK & CO INC (US); DELASZLO STEPHEN E (US)) 27 May 1999 (1999-05-27) claims 1-5,7-19; examples 1-52	1,12-16
A	US 3 097 209 A (JANSSEN PAUL A J) 9 July 1963 (1963-07-09) example 30	1
A	DE 196 03 767 A (HOECHST AG) 7 August 1997 (1997-08-07) table 1	1
A,P	WO 2004/005256 A (GLAXO GROUP LTD ; GIOVANNINI RICCARDO (IT); TRANQUILLINI MARIA ELVIRA) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application claims 1-14	1-16

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C

[X] 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 (as specified)

"O" document referring 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 September 2004	13/10/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Hass, C

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 03/088908 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; JEON YOON T (US); YAN LIN (US); BEAUDOIN SER) 30 October 2003 (2003-10-30) claims 1,11-28; examples 74-389	1,12-16

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/005005

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 [X] Claims Nos.: 14, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 14 and 16 are 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/005005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9925685 A	27-05-1999	AU 1415099 A	07-06-1999
		WO 9925685 A1	27-05-1999
		US 6020347 A	01-02-2000
US 3097209 A	09-07-1963	DE 1445080 A1	21-11-1968
		FR 1285555 A	23-02-1962
		GB 931789 A	17-07-1963
		NL 130088 C	
		NL 262366 A	
DE 19603767 A	07-08-1997	DE 19603767 A1	07-08-1997
WO 2004005256 A	15-01-2004	WO 2004005256 A2	15-01-2004
WO 03088908 A	30-10-2003	WO 03088908 A2	30-10-2003
		US 2004110793 A1	10-06-2004

283
~~283~~

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05112546 00000000 Folios: 282
Fecha (AMD): 2005-11-04 10:44:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN PCT MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
- Descripción de la invención.	( )	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(X)
COMPLETA (X) 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:

284

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	5 112548
	Solicitud internacional	EP2004/005005
	Fecha inicio fase nacional	09/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1162

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:

1. 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 Unica No.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 03 FEB. 2006
adpa1

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05112548 00000002 Folios: 6
Fecha (AMD): 2006-02-09 09:49:55
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

~~285~~ 285

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.: Expediente Nº. 05-112.548
Solicitud de Patente de Invención Titulada: "DERIVADOS DE AMINA CICLICA, PROCESOS PARA SU PREPARACION, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS"
Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

RESPUESTA AL OFICIO Nº. 1162 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 47, DE FECHA 3 DE FEBRERO DE 2006, (EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto proferido por ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la única observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial, el documento de cesión debidamente legalizado, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26- k de la Decisión 486.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Documento de Cesión

286
287

PB60109

CESION

Nosotros,

Giuseppe ALVARO

Luca ARISTA

Francesca CARDULLO

Lucilla D´ADAMO

Aldo FERIANI

Riccardo GIOVANNINI

Catia SERI

Por medio de la presente cedemos a

Glaxo Group Limited

Una compañía organizada bajo las leyes de Gran Bretaña y Wales

domiciliada en

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Gran Bretaña,

(en adelante el "Cesionario"), todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi(nuestra) invención para una nueve y útil mejora tal como describe en:

DERIVADOS DE AMINA CICLICA, PROCESOS PARA SU PREPARACION, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS

En lo que concierne a la República de Colombia.

(Fdo) Giuseppe ALVARO

(Fdo) Luca ARISTA

(Fdo) Francesca CARDULLO

(Fdo) Lucilla D´ADAMO

(Fdo) Aldo FERIANI

(Fdo) Riccardo GIOVANNINI

(Fdo) Catia SERI

Verdaderas y autenticas las firmas de:

Giuseppe ALVARO nacido en Siderno (RC) el 26 de septiembre de 1964;
Luca ARISTA nacida en Roma el 4 de enero de 1968
Francesca CARDULLO nacido en Messina el 19 de octubre de 1967;
Lucilla D´ADAMO nacida en Vasto (CH) el 14 de abril de 1972
Aldo FERIANI nacido el Valdagno (VI) el 10 de abril de 1955;
Riccardo GIOVANNINI nacido en San Severino Marche (MC) el 4 de febrero de 1969;
Catia SERI nacida en Roma el 22 de mayo de 1968.

Autenticación realizada por mi Notario, conocedor del idioma inglés.

Milán, 17 de noviembre de 2005

FIRMA ILEGIBLE DEL NOTARIO ZANARDI STEFANO FU GUIDO
(SELLO REDONDO)

288

APOSTILLA

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

REPUBLICA ITALIANA

1. El presente documento público
2. Ha sido firmado por: **ZANARDI STEFANO**
3. Que actuó en su calidad de Notario en Milán
4. Lleva el sello notarial

   Se certifica
5. En Milán
6. El 21 de noviembre de 2005
7. Por parte del Ministerio Publico.
8. Bajo el Número 13665
9. Sello
10. Firmado por Ada Rizzi

    Subst. Fiscal de la República (Sello Redondo)

Colombia

PB60109

ASSIGNMENT	**CESION**
Giuseppe ALVARO **Luca ARISTA** **Francesca CARDULLO** **Lucilla D'ADAMO** **Aldo FERIANI** **Riccardo GIOVANNINI** **Catia SERI**	por medio de la present cedo (cedemos) a una _____ organizada baja las leyes de
By means of this document assign to **Glaxo Group Limited** A company organized under the laws of **England and Wales**	domiciliada en (de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis (nuestros) derechos, titulo e interes sobre mi (nuestra) invencion tal como describe en:
Domiciled in **Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN,** **Great Britain**	
(hereinafter referred to as the ASSIGNEE). All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in: **CYCLIC AMINE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM** So far as the Republic of Colombia is concerned.	En lo que concierne a la Republica de Colombia. Place and date:
[redacted] Giuseppe Alvaro **Giuseppe ALVARO** [redacted] Luca Arista **Luca ARISTA**	

[redacted]

Francesca CARDULLO

[redacted]

Lucilla D'ADAMO

[redacted]

Aldo FERIANI

[redacted]

Riccardo GIOVANNINI

[redacted]

Catia SERI

13665

Vere ed autentiche le firme di:

- Giuseppe ALVARO, nato a Siderno (RC) il 26.09.1964;
- Luca ARISTA, nato a Roma il 04 01.1968;
- Francesca CARDULLO, nata a Messina il 19.10.1967;
- Lucilla D'ADAMO, nata a Vasto (CH) il 14.04.1972;
- Aldo FERIANI, nato a Valdagno (VI) il 10.04.1955;
- Riccardo GIOVANNINI, nato a San Severino Marche (MC) il 04.02.1969;
- Catia SERI, nata a Roma il 22.05.1968.

Autentica effettuata da me notaio cognito della lingua inglese.

Milano, 17 NOV. 2005

MARCA DA BOLLO 1,81 Euro

MARCA DA BOLLO 11,00 Euro

APOSTILLE

...Convention du 5 ottobre 1961

Il pre... pubblico

2. è stato se...
3. ag...
4. è segn...
...

5. a...
7. da...
8. sot...
9. con...

13665/Rp

Asst. Procuratore
(Dott.ssa ...)

291

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio ~~291~~

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	05 112548
	Solicitud internacional	EP2004/005005
	Fecha inicio fase nacional	09/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1487
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 19 OCT. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10

292

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-112548- -00003-0000
Fecha 2007-05-24 16 45 48 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios 4

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.: Expediente N° 05-112.548
Solicitud de Patente de Invención Titulada: "DERIVADOS DE AMINA CÍCLICA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS"
Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 571

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto tal como consta en la sustitución adjunta, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el articulo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de $404.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 36155 de 28 de diciembre 2006.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexo: Sustitución
Recibo por $404.000 pesos

LMB/P2005/000150 070516 Sol exam

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:

FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ANTE LA SUSCRITA NOTARIA VENTISIETE
DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Con C.C. 7527656 y T.P. 75755

Y AL MISMO DECLARO QUE EL CONTENIDO DE DICHO
DOCUMENTO ES CIERTO Y QUE LA FIRMA QUE LO
AUTORIZA FUE PUESTA POR EL.

EL DECLARANTE:

HOY 22 MAY 2007 HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VENTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D.C.

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.:

Expediente N° 05-112.548
Solicitud de Patente de Invención Titulada: "DERIVADOS DE AMINA CÍCLICA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS"
Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

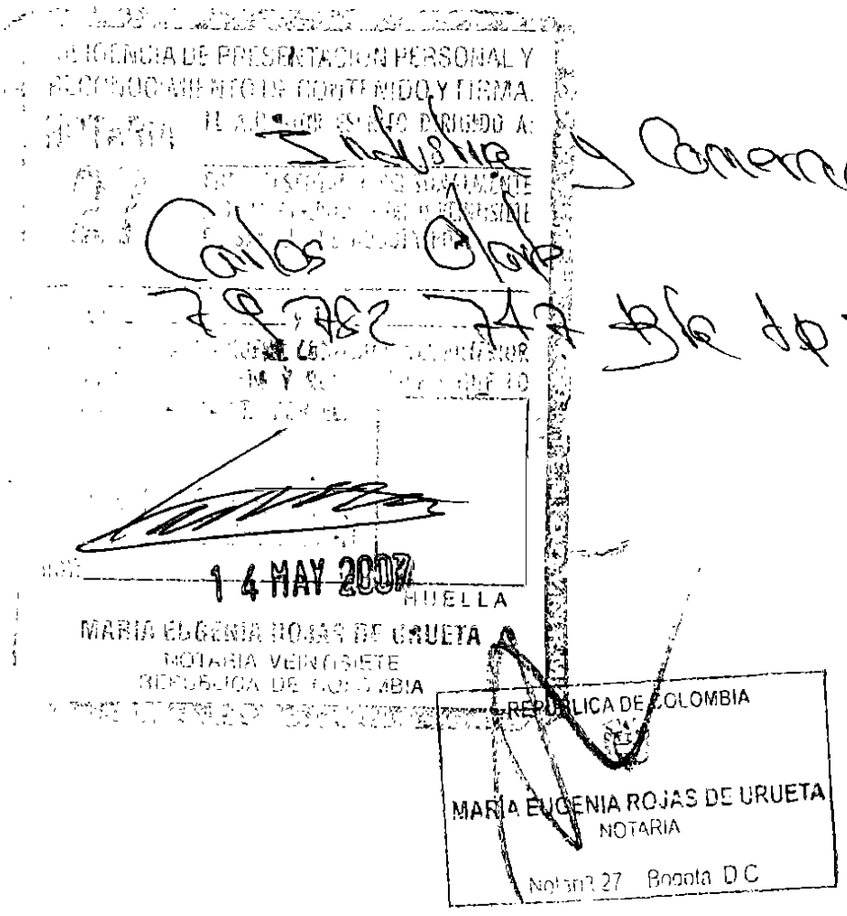
SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **J. IAN RAISBECK LLINAS**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.


EXISTENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
14 MAY 2007
HUELLA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VENTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA
REPUBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogota D C

294

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-112548- -00003-0000
Fecha 2007-05-24 16:45:48 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35.779
FECHA : MAYO 8 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331050	08/05/2007	8.595.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTE CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	202,000.00
		TOTAL : $	202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 05-112548- -00003-0000

Fecha 2007-05-24 16 45 48 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,780
FECHA : MAYO 8 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331050	08/05/2007	6.595,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	202,000.00
		TOTAL : $	202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____